

Aus dem CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit
Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
(Direktor: Prof. Dr. med. U. Wahn)

Habilitationsschrift

Neue angeborene Immundefekte

**Diagnostik neuer Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und
Diagnostik neuer genetischer Defekte bei bekannten Krankheitsbildern**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Kinder- und Jugendmedizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Horst von Bernuth, PhD

Eingereicht: 27.4.2010

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Seeger

2. Gutachter: Prof. Dr. N. Wagner

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	4
1.1 Klassische Definition eines „angeborenen Immundefekts“	4
1.2 Diagnostik bei Verdacht auf Immundefekt	5
1.3 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern	6
2. EIGENE ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	8
2.1 Diagnostik bei Verdacht auf Toll-like Rezeptor Defekte	8
2.2 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern	
2.2.1 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten	9
2.2.1.1 Granulombildung bei Septischer Granulomatose (CGD)	9
2.2.1.2 Variable Verläufe bei (Schwerem) kombiniertem Immundefekt ((S)CID)	9
2.2.2 Neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern	10
2.2.2.1 Immunologie des autosomal rezessiven IRAK4 Defekt	10
2.2.2.2 Erstbeschreibung des autosomal rezessiven MyD88 Defekt	13
2.2.2.3 Detailliertes Krankheitsbild der Patienten mit IRAK4 und MyD88 Defekt	14
3. DISKUSSION	16
3.1 Preiswerte Immundefektdiagnostik mit geringen Materialmengen	16
3.2 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern	
3.2.1 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten	17
3.2.2 Neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern	19
3.3 Erweiterte Definition des Begriffs „Angeborener Immundefekt“	20
4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	21
5. LITERATURVERZEICHNIS	22
6. DANKSAGUNG	31
7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	32

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADA	Adenosin Deaminase
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CGD	„Chronic granulomatous disease“, Septische Granulomatose
CVID	Common variable immunodeficiency
I κ B	Inhibitor of NF- κ B
IL	Interleukin
IL-1Rs	Interleukin-1 receptors
IPD	Invasive pneumococcal disease
IRAK	Interleukin-1 receptor associated kinase
JAK3	Januskinase 3
MyD88	Myeloid Differentiation Marker 88
NF- κ B	Nuclear Factor κ B
PNP	Purin Nukleosid Phosphorylase
RMRP	RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SCN	Severe congenital Neutropenia
TIRs	Toll and Interleukin-1 receptors
TLRs	Toll like receptors
TRIF	TIR-domain-containing adapter inducing interferon- β

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

1.1 Definition eines „angeborenen Immundefekts“

„Was ist ein angeborener Immundefekt?“ Nach einer allgemeingültigen Definition eines Immundefektes wird in der klinischen Situation selten gefragt. Vielmehr steht bei der Behandlung von Patienten die pragmatische Frage im Vordergrund: „Wann muss an einen angeborenen Immundefekt gedacht werden, um Patienten optimal zu diagnostizieren und zu therapieren?“ Hilfreich ist hierbei die Verwendung verschiedener Warnzeichenlisten. So wird aktuell auf Grundlage der derzeit bekannten Immundefekte (Stand Januar 2010) geraten, beim Auftreten eines der folgenden Warnzeichen an einen Immundefekt zu denken:

- Auftreten von angeborenen Immundefekten in der Familie
- Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr
- Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr
- Zwei oder mehr Lungenentzündungen pro Jahr
- Indizierte Antibiotikatherapie bei schwerer Infektion über zwei Monate ohne Effekt
- Impfkomplicationen bei Schluckimpfungen gegen Kinderlähmung oder bei Neugeborenen-Impfung gegen Tuberkulose (Diese Impfungen werden in einigen Ländern außerhalb Deutschlands noch durchgeführt)
- Gedeihstörung im Säuglingsalter mit und ohne chronische Durchfälle
- Eiteransammlungen tief unter der Haut, Lymphknotenabszesse oder Organabszesse
- Zwei invasive bakterielle Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis)
- Therapieresistente oder rekurrende Pilzinfektionen an Haut und Schleimhaut jenseits des ersten Lebensjahres
- Chronische Rötungen („Ekzem“) beim Säugling insbesondere innerhalb der ersten zwei Lebensmonate und mit generalisierter Verteilung (besonders verdächtig im Windelbereich und an Handflächen und Fußsohlen)
- Wiederkehrende und/ oder generalisiert verlaufende Infektionen durch Mykobakterien (insbesondere durch atypische Mykobakterien und BCG) oder Salmonellen

Die meisten Patienten mit angeborenem Immundefekt und derzeit bekannter molekulargenetischer Grundlage können unter Beachtung dieser oder einer ähnlichen Warnzeichenliste identifiziert werden. Molekulargenetisch bisher nicht definierte Immundefekte werden mit Hilfe dieser Listen weniger gut erkannt [1].

1.2 Diagnostik bei Verdacht auf Immundefekt

Bei Verdacht auf einen Immundefekt umfasst die orientierende Diagnostik insbesondere im Säuglingsalter die unverzügliche Bestimmung des großen Blutbildes und der globalen Spiegel für IgG, IgA, IgM und IgE. In den meisten Fällen erlauben diese Untersuchungen schwere kombinierte Immundefekte (SCID; Gesamtlymphozytenzahl < 3 . Altersperzentile bei globaler Verminderung von IgA und IgM) und schwere Neutropenien (Granulozyten < 500 / microliter), sowie Antikörpermangelerkrankungen und damit etwa 50% der bekannten angeborenen Immundefekte zu erkennen. Da eine Reihe schwerer Immundefekte aber auch mit normalen Lymphozytenzahlen, normalen Granulozytenzahlen und normalen Immunglobulinspiegeln einhergehen können, sollten parallel zur Einleitung der orientierenden Diagnostik schwer erkrankte Patienten rasch einem pädiatrischen Immunologen vorgestellt werden. Ziel der dann folgenden weiterführenden immunologischen Diagnostik durch diesen ist es, über die Orientierung am klinischen Krankheitsbild („Welche Infektionen? Durch welche Erreger? Auffällige allgemeine pädiatrische Anamnese?“) gezielt zunächst den defekten Bereich des Immunsystems einzugrenzen („T-Zell Defekt?, Isolierter Antikörpermangel?, Neutropenie?, Granulozytenfunktionsdefekt?,...“) um letztlich zu einer molekulargenetischen gesicherten Diagnose („Welcher genetische Defekt verursacht die Erkrankung?“) zu finden. Insbesondere der Erregerdiagnostik kommt für die Steuerung der erweiterten Immundefektdiagnostik eine entscheidende Rolle zu: Hinweisend für einen T-Zelldefekt sind Infektionen mit Pilzen, Mykobakterien und Viren, hinweisend für einen Granulozytenfunktionsdefekt sind Infektionen durch Pilze und Eitererreger. Komplementdefekte und Antikörpermangelerkrankungen prädisponieren zu Infektionen mit bekapselten Bakterien. Nur die Kenntnis von klinischer Situation, immunologisch funktionellem Defekt und molekulargenetischer Grundlage des Defektes erlauben die optimale Einschätzung der individuellen Prognose des Patienten und darauf aufbauend die adäquate Planung und Steuerung der Therapie [1].

Ein besonderes technisches Problem stellt sich für die Immundefektdiagnostik durch die geringe Menge peripheren Bluts, die insbesondere Säuglingen abgenommen werden kann, und die Verfügbarkeit notwendiger Diagnostik an nur wenigen Zentren. Ein ständiges Bestreben des pädiatrischen Immunologen ist es daher, die notwendigen Materialmengen für die Diagnostik so gering wie möglich zu halten und preiswerte, allgemein verfügbare diagnostische Methoden zu entwickeln.

1.3 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern

Mit Ausnahme des Antikörpermangels bei „common variable immunodeficiency“, CVID, erkranken Patienten mit angeborenem Immundefekt meist frühzeitig. Insbesondere angeborene Immundefekte, die mit einer schweren Granulozytopenie (Schwere angeborene Neutropenie, SCN), einem vollständigen Granulozytenfunktionsdefekt (Septische Granulomatose, chronic granulomatous disease, CGD) oder einer schweren T-Zell Störung (Schwerer Kombiniertes Immundefekt, SCID) einhergehen führen in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres zu lebensbedrohlichen Infektionen. Überleben Patienten die frühe Kindheit gehen viele angeborene Immundefekte nicht nur mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, sondern auch mit einer erhöhten Anfälligkeit für autoimmune oder autoinflammatorische Erkrankungen einher. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass schwere T-Zell Defekte nicht obligatorisch zum Erkrankungsbeginn und letalen Verlauf innerhalb des ersten Lebensjahres führen. Des Weiteren ist das Spektrum der beschriebenen Autoimmun- und Autoinflammationsphänomene bei Patienten mit bekanntem angeborenem Immundefekt breiter geworden. Die meisten angeborenen Immundefekte prädisponieren zu wiederholten, oft polytopen schweren Infektionen durch multiple opportunistische Erreger. In den letzten 10 Jahren sind auch genetisch bedingte Immundefekte mit selektiver Anfälligkeit für Infektionen durch einzelne Erregergruppen oder einzelne Erreger identifiziert worden. Hierzu gehören Immundefekte mit selektiver Prädisposition für Infektionen durch Mykobakterien und Salmonellen, für invasive bakterielle Infektionen, für Herpes-simplex-Enzephalitis, für durch Epstein-Barr-Virus induzierte lymphoproliferative Krankheitsbilder und für schwere Infektionen durch Papillomaviren. Viele dieser Infektionskrankheiten galten und gelten dennoch weiterhin als „idiopathisch“ und nicht verdächtig für einen Immundefekt [1, 2].

Zusammenfassend erarbeitet die klinisch und wissenschaftlich tätige pädiatrische Immunologie neue Erkenntnisse sowohl durch die klinische und immunologische Beschreibung von Patienten mit bereits molekulargenetisch bekannten Immundefekten, als auch durch die Erstbeschreibung neuer genetischer Immundefekte für noch als „idiopathisch“ betrachtete Infektionskrankheiten.

Die vorgelegte Habilitationsschrift stellt Beiträge zur Diagnostik angeborener Immundefekte, zur variablen klinischen Präsentation bekannter angeborener Immundefekte wie CGD und SCID, und Beiträge, die neue angeborene Immundefekte mit selektiver Anfälligkeit für *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *P. aeruginosa* durch Ausfälle der innate immunity beschreiben, vor. Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten regen an, dass eine neue Antwort auf die eingangs gestellte Frage „Was ist ein angeborener Immundefekt?“ notwendig ist, um auch Patienten mit bisher unbekanntem Symptomen bei bekannter genetischer Ätiologie und Patienten mit bisher als „idiopathisch“ bezeichneten Infektionskrankheiten mit neuen angeborenen Immundefekten zu identifizieren.

2. EIGENE ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT

2.1 Diagnostik bei Verdacht auf Toll-like Rezeptor Defekte

P1 von Bernuth H^{*}, Ku CL^{*}, Garty BZ, Maródi L, Chrabieh M, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Picard C, Puel A, Casanova JL

A fast procedure for the detection of defects in Toll-like-receptor signalling

Pediatrics 2006;118(6):2498-503* both authors equally contributed to this work

Kinder mit invasiven Pneumokokkeninfektionen, invasiven Staphylokokkeninfektionen oder Herpes Simplex Enzephalitis können an kürzlich entdeckten angeborenen Immundefekten im Bereich der Toll-like Rezeptoren (TLRs) leiden. Kinder mit autosomal rezessiv vererbtem Interleukin-1 Rezeptor Assoziierter Kinase (IRAK)4-Defekt und mit autosomal rezessiv vererbtem MyD88-Defekt leiden unter einer erhöhten Anfälligkeit für invasive Entzündungen durch Gram-positive und Gram-negative Erreger [3, 4]. Patienten mit UNC93B-Defekt weisen eine erhöhte Anfälligkeit für Herpes Simplex Enzephalitis auf [5]. MyD88 und IRAK4 sind Proteine im Signalweg aller 10 menschlichen TLRs, wobei TLR3 und TLR4 auf MyD88 und IRAK4 für die Signaltransduktion zur Induktion anti-viraler TypI Interferone nicht angewiesen sind. MyD88/IRAK4 abhängige TLRs spielen eine wichtige Rolle bei der Auslösung einer Akut-Phase Antwort und kontrollieren die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine. UNC93B ist ein Molekül, das für die Signaltransduktion der TLRs 3, 7, 8 und 9 notwendig ist. Diese intrazellulär gelegenen TLRs können insbesondere durch Nukleinsäuren aktiviert werden und induzieren die Produktion von Typ I Interferonen. Der MyD88-, der IRAK4- und der UNC93B-Defekt sind sehr wahrscheinlich unterdiagnostiziert, da die selektive Anfälligkeit für wenige Erreger oft nicht als „immundefektverdächtig“ wahrgenommen wird und notwendige diagnostische Verfahren nicht zur Verfügung stehen [6]. Den Goldstandard zur Diagnose der drei genannten Defekte stellt die Stimulation peripherer Blutzellen mit Bakterien oder Virenbestandteilen mit anschließender Messung von Zytokinen oder Interferonen innerhalb der Zellen mittels Durchflusszytometrie oder im Zellkulturüberstand mittels ELISA dar [7]. Beide Verfahren sind zeit- und kostenintensiv und werden daher nur von sehr wenigen Speziallaboratorien angeboten.

In der folgenden Arbeit wird eine schnelle und preiswerte Methode zur Diagnose einer defekten Signalübermittlung der Toll-like Rezeptoren beschrieben, die auf der durchflusszytometrischen Messung des Sheddings von L-Selektin (CD62L) auf der Oberfläche von Granulozyten nach Stimulation mit TLR-Agonisten beruht [8].

2.2 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern

2.2.1 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten (P2-P7)

2.2.1.1 Granulombildung bei Septischer Granulomatose (CGD) (P2-P5)

P2 von Bernuth H, Knöchel B, Wendisch J, Bergert R, Winkler U, Hahn G, Rupprecht E, Roesler J, Gahr M

Clinical presentation, diagnosis and therapy of granulomatous inflammations in patients with chronic granulomatous disease (CGD)

Monatsschrift Kinderheilkunde 2003;151(1):49-56

P3 von Bernuth H, Kulka C, Roesler J, Gahr M, Rösen-Wolff A.

NADPH oxidase is not required for spontaneous and Staphylococcus aureus-induced apoptosis of monocytes.

Ann Haematol 2004;83(4):206-211

P4 Roesler J, Koch A, Pörksen G, von Bernuth H, Brenner S, Hahn H, Fischer R, Lorenz N, Gahr M, Rösen-Wolff A

Benefit assessment of preventive medical check-ups in patients suffering from chronic granulomatous disease (CGD)

J Eval Clin Pract 2005;11(6):513-521

P5 Schuetz C, Hoenig M, Schulz A, Roesler J, Debatin KM, Friedrich W, von Bernuth H

Successful unrelated bone marrow transplantation in a child with chronic granulomatous disease complicated by pulmonary and cerebral granuloma formation

Eur J Ped 2007;166(8):785-8

CGD ist ein angeborener Immundefekt, der durch die gestörte Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite durch Phagozyten und die daraus resultierende erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch Bakterien und Pilze gekennzeichnet ist [9-11]. Die prophylaktische Behandlung dieser Patienten gegen Bakterien und Pilze konnte die Lebenserwartung deutlich verbessern [9, 12-14]. Etwa die Hälfte der konservativ behandelten Patienten leidet trotz antiinfektöser Prophylaxe unter einer chronischen Granulombildung, die vornehmlich an Körperoberflächen (Gastrointestinaltrakt, Lunge) aber auch im Urogenitaltrakt auftritt [12]. Die Behandlung der Granulome basiert häufig auf Kortikosteroiden, die im Einzelfall um weitere Immunsuppressiva oder antiinflammatorische Medikamente (Methotrexat, anti-TNF α gerichtete Therapie, CyclosporinA, 5-ASA) ergänzt werden [15]. Da die Granulombildung trotz antiinfektöser Prophylaxe auftritt und durch immunsuppressive Therapie kontrolliert werden kann, liegt es nahe, dass die eingeschränkte Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite bei CGD per se zur Granulombildung prädisponiert.

Die folgenden Arbeiten zeigen, dass die Granulombildung bei CGD sich zunächst mit milder Symptomatik und in vermutlich allen Organen präsentieren kann und diskutieren die Rolle reaktiver Sauerstoffmetabolite für die Monozytenapoptose und Granulombildung bei CGD [13, 15-17].

2.2.1.2 Variable Verläufe bei (Schwerem) kombiniertem Immundefekt

((S)CID) (P6 und P7)

P6 Roßberg S, Schwarz K, Holzhauer S, Leucht S, Kühl J, Ebell W, Wahn V, von Bernuth H
Delayed onset of (Severe) Combined Immunodeficiency (S)CID (T-B+NK+): Complete IL-7 receptor
deficiency in a female patient of 22 month
Klin Padiatr 2009;221:339-43

P7 von Bernuth H, Schwarz K, Münch A, Schmutz M, Pekrun A, Meisel C, Wahn V, Ebell W,
Kühl JS
Hyperbilirubinemia, cholestatic hepatitis and fatal hepatic failure in T^{low}B⁻NK⁻ Severe Combined
Immunodeficiency caused by Adenosine Deaminase Deficiency (ADA-SCID), *in preparation*

Schwere kombinierte Immundefekte (SCIDs) sind der Prototyp des angeborenen Immundefekts, da eine monogenetische Ursache zu einer lebensgefährlichen Anfälligkeit für Infektionserkrankungen durch multiple Erreger im ersten Lebensjahr führt. Ein SCID kann durch heterogene Störungen der T-Zellfunktion hervorgerufen werden. Typischerweise führt eine solche zu lebensbedrohlichen Infektionen innerhalb der ersten sechs Lebensmonate. Die Fehlfunktion des T-Zellkompartiments kann isoliert, mit einer fehlenden Funktion der B- oder NK-Zellen oder einer fehlenden Funktion der B- und NK Zellen auftreten. Bekannte Varianten eines SCID werden durch die immunologische Phänotypisierung (T⁻B⁺NK⁺SCID, T⁻B⁻NK⁺SCID, T⁻B⁺NK⁻SCID oder T⁻B⁻NK⁻SCID) und den zu Grunde liegenden genetischen Defekt definiert: Ein T⁻B⁺NK⁺SCID kann durch Mutationen in Genen für CD3 (*CD3D*, *CD3E* or *CD3Z*) [18, 19] und in Genen für *ZAP70*, *IL7RA*, *CD45*, *TMEM142A*, *STIM1* und *CORO1A* [20-25] verursacht werden. Ein T⁻B⁻NK⁺SCID kann durch eine gestörte VDJ Rekombination bei Mutationen in *recombination activating gene 1 (RAG1)* oder *recombination activating gene 2 (RAG2)* [26] oder durch Defekte in der Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen in *DCLRE1C*, *PRKDC*, *NHEJ1* und *LIG4*, die die Diversität von Antigenrezeptoren auf B- und T-Zellen kontrollieren [27], verursacht werden. Bekannte Ursachen eines T⁻B⁺NK⁻SCID sind Mutationen in den Genen für die „IL-2 receptor common γ -chain“ (*IL2RG*) und *JAK3* [28, 29]. Ein T⁻B⁻NK⁻SCID kann durch einen Adenosin Deaminase (ADA) Defekt oder Purinucleosidphosphorylase (PNP) Defekt verursacht werden [30, 31]. Neben den Folgen für das Immunsystem führt ADA-Defizienz oft zu neurologischen Beeinträchtigungen (Intelligenzminderung, Innenohrschwerhörigkeit, pyramidale und extrapyramidale Bewegungsstörungen), Skelettdysplasien, Lungenerkrankungen und Nierenerkrankungen [32-35].

Die folgenden Arbeiten beschreiben wie eine amorphe Mutation in *IL7RA*, einem „typischen SCID-Gen“, zu einem kombinierten Immundefekt (CID) mit Krankheitsbeginn jenseits des ersten Lebensjahres und eine Mutation in *ADA* zu einem SCID mit fulminantem Leberversagen führten. Diese Arbeiten ordnen damit bereits bekannten Genotypen bisher auf dieser genetischen Grundlage nicht oder nur wenig bekannte Phänotypen zu [36].

2.2.2 Neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern (P8)

2.2.2.1 Immunologie des autosomal rezessiven IRAK4 Defekt (P8)

P8 von Bernuth H^{*}, Ku CL^{*}, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, Chrabieh M, Issekutz A, Cunningham CK, Gallin J, Holland S, Roifman C, Ehl S, Smart J, Tang M, Barrat F, Levy O, McDonald D, Day-Good NK, Miller R, Takada H, Hara T, Al-Hajjar S, Al-Ghonaïum A, Speert D, Sanlaville D, Li XL, Geissmann F, Vivier E, Marodi L, Garty ZB, Chapel H, Rodriguez-Gallego C, Bossuyt X, Abel L, Puel A, Casanova JL

Human IRAK-4 deficiency: a selective predisposition to life threatening pyogenic infections during childhood reveals an otherwise redundant role for TLRs in protective immunity

J Exp Med 2007;204(10):2407-22* both authors equally contributed to this work

Pneumokokken und Staphylokokken besiedeln den oberen Respirationstrakt von 50 % aller Kinder. Invasive Infektionen entwickeln jedoch nur Wenige [37, 38]. Isolierte Pneumokokken und Staphylokokkeninfektionen wurden bisher als „idiopathische“ Erkrankungen angesehen. Der IRAK4-Defekt ist ein neuer Immundefekt, der zu selektiver Anfälligkeit für bakterielle Erreger (insbesondere Pneumokokken und Staphylokokken) prädisponiert. Die drei erstbeschriebenen Patienten zeigten eine beeinträchtigte Antwort auf Agonisten fast aller TLRs und IL-1 β im Vollblut, überlebten die Kindheit und ihre adaptive Immunität schien intakt [3]. Dies führte zur Hypothese, dass die aus tierexperimentellen Modellen abgeleitete Bedeutung der TLRs für die Abwehr verschiedener Erreger, für die adaptive Immunantwort und für das Überleben beim Menschen nicht zutreffen [39]. Gegen die vermutete selektive Bedeutung der TLRs wurde erwidert: Die fehlende Anfälligkeit von Patienten mit IRAK4-Defekt für viele Erreger liege an fehlender Exposition, an TLR-abhängigen/IRAK4-unabhängigen Signalwegen in menschlichen Leukozytenpopulationen und/oder an TLR-abhängigen/ IRAK4-unabhängigen TLR-Agonisten [40-42]. Vorarbeiten konnten bereits zeigen, dass IRAK4-defiziente Patienten trotz fehlender TLR7, TLR8 und TLR9 Funktion gegen Viren immun sind und diese Immunität vermutlich durch die vorhandene TLR3 Aktivität IRAK4-defizienter Zellen erklärt werden kann [43, Nachdruck siehe Anlage].

Die im folgenden vorgestellte Arbeit belegte weiter, dass bis auf die TLRs 3 und 4 alle TLRs IRAK-4 defizienter Patienten in peripheren Leukozyten nicht auf eine breite Anzahl von TLR-Agonsiten reagieren [44]. Die Annahme einer lediglich selektiven Bedeutung humaner TLRs wurde durch diese Ergebnisse weiter gestützt [45, Nachdruck siehe Anlage].

2.2.2.2 Erstbeschreibung des autosomal rezessiven MyD88 Defekt

P9 von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, Chrabieh M, Mustapha IB, Ghandil P, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Sirvent N, Guedes M, Vitor AB, Herrero-Mata MJ, Aróstegui JI, Rodrigo C, Alsina L, Ruiz-Ortiz E, Juan M, Fortuny C, Yagüe J, Antón J, Pascal M, Chang HH, Janniere L, Rose Y, Garty BZ, Chapel H, Issekutz A, Maródi L, Rodriguez-Gallego C, Banchereau J, Abel L, Li X, Chaussabel D, Puel A, Casanova JL
Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88-deficiency
Science 2008;321(5889):691-6

Die immunologische und molekulargenetische Untersuchung von Patienten mit invasiven Pneumokokken und Staphylokokkeninfektionen führte zur Entdeckung des in den vorigen Arbeiten beschriebenen IRAK4-Defekts [3, 44]. IRAK4 kann durch das Adaptermolekül MyD88 an TLRs und Interleukin-1 Rezeptoren (IL-1Rs) binden. Patienten mit IRAK4-Defekt fallen durch eine selektive, auf das Kindesalter und das frühe Jugendlichenalter beschränkte, Anfälligkeit für bakterielle Infektionen, insbesondere durch Pneumokokken und Staphylokokken auf. Diese klinische Präsentation war überraschend, da MyD88-defiziente Mäuse in tierexperimentellen Modellen für viele Erreger aus verschiedenen Erregergruppen (mindestens 19 Bakterien, sieben Viren, fünf Parasiten und vier Pilze) anfällig waren. Wie in den vorigen Arbeiten gezeigt, können Leukozytensubpopulationen von Patienten mit IRAK4-Defekt nicht durch TLR-Agonisten stimuliert werden. Dies trifft insbesondere für die TLRs zu, die IRAK4 mit Hilfe von MyD88 binden. Die beobachtete Immunität der IRAK4-defizienten Patienten könnte daher durch TLR-MyD88 abhängige/ IRAK4 unabhängige oder IL-1R-MyD88 abhängige/ IRAK4 unabhängige Signalwege erklärt werden.

Die folgende Arbeit ist die Erstbeschreibung des autosomal rezessiv vererbten MyD88-Defekts. Diese Arbeit beschreibt den zweiten molekulargenetisch definierten Immundefekt mit selektiver Anfälligkeit für bakterielle Erreger, insbesondere für Pneumokokken und Staphylokokken. Erstmals ermöglichte diese Arbeit den direkten Vergleich des infektiologischen und immunologischen Phänotyps MyD88-defizienter Mäuse mit MyD88-defizienten Menschen. Die weit verbreitete Annahme, dass MyD88 abhängige TLRs für die Abwehr vieler Erreger und für das Überleben des Menschen notwendig sind, wurde damit erneut in Frage gestellt [4].

2.2.2.3 Detailliertes Krankheitsbild der Patienten mit IRAK4 und MyD88 Defekt

P10 von Bernuth H*, Picard C*, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, McDonald D, Takada H, Krause JC, Creech CB, Ku CL, Ehl S, Maródi L, Sami Al-Hajjar S, Al-Ghoniaim A, Day-Good NK, Holland SM, Gallin J, Chapel H, Speert DP, Rodriguez-Gallego C, Colino E, Garty BZ, Roifman C, Hara T, Yoshikawa H, Nonoyama S, Domachowske J, Issekutz AC, Tang M, Smart J, Zitnik SE, Hoarau C, Kumararatne D, Thrasher A, Davies G, Bethune C, Sirvent N, de Ricaud D, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Guedes M, Bonito Vitor A, Rodrigo C, Almazán F, Méndez M, Aróstegui JI, Alsina L, Fortuny C, Reichenbach J, Al-Muhsen S, Doffinger R, Abel L, Puel A, Casanova JL* both authors contributed equally to this work
Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency, *in press*

IRAK4 und MyD88-Defekt sind Immundefekte desselben Signalweges [3, 4]. Das Adaptermolekül MyD88 verbindet TLR und IL-1R mit dem IRAK Komplex, der aus zwei katalytisch aktiven (IRAK1/ IRAK4) und zwei Einheiten ohne katalytische Aktivität besteht (IRAK-2/ IRAK-3/M). MyD88 interagiert mit TLR und IL-1R über eine gemeinsame Toll/IL-1R (TIR) Domäne. Die Aktivierung des MyD88- und IRAK4-abhängigen Signalweges führt zur Synthese von IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α/β und IFN- λ . Leukozyten MyD88- und IRAK4-defizienter Patienten zeigen eingeschränkte Antworten auf die meisten TLR und IL-1R Agonisten [3, 4]. Humane TLR, mit Ausnahme von TLR3, sind auf MyD88 und IRAK4 angewiesen [46, 47]. Dieser Signalweg wird auch von einer Reihe von IL-1Rs, wie IL-1R, IL-18R, und IL-33R (ST2) genutzt [48, 49]. Ein alternativer, MyD88-unabhängiger, TRIF-abhängiger Signalweg kann von TLR3 und TLR4 genutzt werden. Der alternative TLR3 abhängige Signalweg ist in Patienten mit UNC-93B und TLR3 Defekt gestört, deren alternativer TLR4 Signalweg nicht gestört ist [5, 50]. Im Gegensatz hierzu sind Mutationen in *NEMO* und *IKBA* mit einer Einschränkung verschiedener Signalwege assoziiert [51].

Vor dem Hintergrund der annähernd vollständigen immunologischen Einschränkung fast aller TLRs wäre bei Fehlen des MyD88 und IRAK4 ein lebensbedrohlicher Immundefekt mit einer erhöhten Anfälligkeit für viele verschiedene Erreger zu erwarten. Die klinischen Verläufe der bisher identifizierten Patienten mit MyD88 und IRAK4 Defekt legen jedoch einen Immundefekt mit selektiver Anfälligkeit für invasive bakterielle Infektionen, insbesondere durch Gram-positive Bakterien, wie *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, aber auch durch Gram-negative Bakterien, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Shigella sonnei*, nahe. Außerdem scheint sich die Prognose der Patienten mit fortschreitendem Alter deutlich zu verbessern. Dieser Eindruck basierte bisher auf Kasuistiken [52-55, Nachdrucke siehe Anlage] und der Beschreibung einer Kohorte von 28 Patienten [44]. Diese Publikationen konzentrierten sich dabei auf die Genotypisierung und die Beschreibung des immunologischen Phänotyps. Eine detaillierte Beschreibung des klinischen Phänotyps fehlte bisher.

Die letzte Arbeit dieser Habilitationsschrift stellt erstmalig das klinische Bild aller bisher bekannten Patienten mit MyD88 und IRAK4 Defekt umfassend dar. In einer Kohorte von 60 Patienten werden die auftretenden Infektionserkrankungen und die verschiedenen Modalitäten und der Erfolg einer anti-infektiösen Prophylaxe detailliert beschrieben. Diese Arbeit widerlegt erneut die Hypothese, dass MyD88-abhängige TLRs für die Abwehr verschiedener Erregergruppen und dauerhaft für das Überleben notwendig sind [56].

3. DISKUSSION

3.1 Preiswerte Immundefektdiagnostik mit geringen Materialmengen (P1)

Ein bisher noch unerreichtes Ziel der pädiatrischen Immunologie ist es, alle Patienten mit Immundefekt rasch diagnostizieren und behandeln zu können. Die Herausforderungen liegen hierbei einerseits in der korrekten Einschätzung der klinischen Situation und andererseits in der bisher nicht gegebenen breiten Verfügbarkeit spezieller Diagnostik für seltene Erkrankungen. In der ersten in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Arbeit (P1) wurde das induzierbare Shedding von L-Selektin (CD62L) in 38 gesunden Kontrollspendern und 7 Patienten mit gesichertem genetischem Defekt in TLR-Signalwegen getestet. Im Gegensatz zu allen Kontrollspendern löste bei IRAK4-Patienten die Stimulation mit PAM₃CSK₄ (Agonist für TLR1/2), PAM₂CSK₄ (TLR2/6), LPS (TLR4) or R-848 (TLR7 und TLR8) und bei UNC93B Defekten die Stimulation mit R-848 kein CD62L shedding aus. Die Ergebnisse für Patienten mit IRAK4-Defekt konnten zwischenzeitlich für Patienten mit MyD88-Defekt bestätigt werden. Die Stimulation von Vollblut mit TLR-Agonisten mit anschließender durchflusszytometrischer Messung der CD62L Expression bietet gegenüber der herkömmlichen Messung von induzierten Zytokinen per ELISA folgende Vorteile: Die Methode ist deutlich schneller (Dauer 3h, gegenüber mindestens 3 Tagen), deutlich billiger, kommt mit einer sehr geringen Blutmenge aus (100 µl) und ist wegen der weiten Verbreitung von Durchflusszytometern nicht nur in immunologischen Speziallaboren einsetzbar. Eine Schwäche der Methode liegt darin begründet, dass insbesondere Defekte in Molekülen, die im Signalweg nicht unmittelbar an die TLRs anschließen, nicht diagnostiziert werden können. So ist das TLR-vermittelte CD62L shedding bei Patienten mit genetisch gesichertem NEMO-Defekt normal.

Die hier vorgestellte Methode erweitert das Spektrum durchflußzytometrischer Methoden für die Immundefektdiagnostik. Da eine durchflusszytometrische Methode robust, billig und breit verfügbar ist, leistet sie einen wichtigen Beitrag, Patienten mit Immundefekt frühzeitig zu diagnostizieren, da Diagnostik für einen Defekt der TLR-Signalwege (MyD88-Defekt oder IRAK4-Defekt) nun nicht mehr auf den aufwendigen Versand von Patientenmaterial an wenige Speziallabore angewiesen ist [8, 57].

3.2 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten und neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern (P2 – P10)

3.2.1 Neue Krankheitsbilder bei bekannten genetischen Defekten (P2 – P7)

Obwohl die CGD schon 1957 und 1959 unter dem Namen „fatal granulomatosis of childhood“ beschrieben wurde [58, 59], der zu Grunde liegende Defekt der Sauerstoffradikalbildung durch Phagozyten bereits seit 1967, das Fehlen der NADPH-Oxidase seit 1968 [60, 61] und zwischenzeitlich fünf molekulargenetische Defekte bekannt sind, können der individuelle klinische Verlauf und die individuelle Prognose nur teilweise abgeschätzt werden. Das Spektrum der klinischen Verläufe reicht von relativ milden Erstmanifestationen in der Adoleszenz bis zu tödlicher Sepsis im Säuglingsalter [12]. Da Infektionen und Granulombildung oft mit geringerer Entzündungsreaktion auftreten, können Symptome unterschätzt und Erkrankungen übersehen werden. Die hier vorgestellten Arbeiten zeigten, dass Patienten mit CGD von regelmäßigen Routineuntersuchungen profitieren, da Komplikationen der Erkrankung so früher erkannt werden. Von 32 Patienten, die an der Universitätskinderklinik in Dresden in 15 Jahren betreut wurden, sind acht über einen Zeitraum von fünf Jahren regelmäßig vorstellig geworden. Die Routinediagnostik umfasste hierbei meist: Vier Mal pro Jahr klinische Untersuchung und laborchemische Diagnostik, einmal pro Jahr Sonographie des Abdomen und Lungenfunktion. In dieser Gruppe wurden im Rahmen dieser Untersuchungen sechs Lungenmanifestationen und ein Leberabszess diagnostiziert. Im Gegensatz hierzu präsentierten sich sieben Patienten ohne regelmäßige Verlaufskontrolle erst mit schweren Krankheitssymptomen, komplizierten und teilweise tödlichen Verläufen [13]. Krankheitsmanifestationen der CGD, die oft erst durch Routineuntersuchungen auffallen betreffen dabei insbesondere Granulombildungen ohne offensichtliche infektiöse Genese im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge und im Zentralnervensystem [15, 16]. Die hier vorgestellten Arbeiten unterstreichen, dass die CGD sich immer mit bisher unbeschriebenen Krankheitsbildern präsentieren kann und deshalb eine enge Betreuung der Patienten durch eine Spezialambulanz notwendig ist. Die Arbeiten zeigten, dass bei CGD eine Granulombildung ohne Erregernachweis trotz konsequent durchgeführter anti-infektiöser Prophylaxe auftritt, so dass eine nicht-infektiöse Genese der Granulombildung bei CGD wahrscheinlich ist [15, 16]. In der hier vorgestellten Arbeit konnte gezeigt werden, dass CGD-Monozyten keine verminderte Spontanapoptose oder *S.aureus*-induzierte Apoptose aufweisen [17]. Die defiziente Sauerstoffburstreaktion dieser Patienten könnte somit vor allem über die verminderte Apoptose neutrophiler Granulozyten zu einer

vermehrten Granulombildung prädisponieren [61]. Unklar ist dabei bisher ob persistierende Granulozyten direkt oder indirekt durch eine fehlende anti-inflammatorische Wirkung apoptotischer Granulozyten zur Granulombildung prädisponieren [63].

Klassischerweise definiert sich ein SCID durch Infektionen mit opportunistischen Erregern innerhalb der ersten 6 Lebensmonate bei eingeschränkter humoraler und zellulärer Immunität. Die klinische Manifestation jenseits des 6. Lebensmonats wird oft als „Kombinierter Immundefekt“ (CID) definiert. Wie der hier erstmalig beschriebene Krankheitsbeginn jenseits des 6. Lebensmonats trotz vollständigem IL7-Rezeptordefekt zeigt, ist diese streng dichotome Einteilung diagnostisch nicht hilfreich [64]. Ein Krankheitsbeginn jenseits des 6. Lebensmonats oder gar jenseits des 1. Lebensjahres sollte daher nie *a priori* zum Ausschluss einer kombinierten Immundefekterkrankung führen. Neben dem hier beschriebenen sehr seltenen Fall eines späten Krankheitsbeginns bei vollständigem Funktionsverlust, sind viele Krankheiten beschrieben worden, die durch hypomorphe Mutationen verursacht werden und mit einer Restfunktion des betroffenen Proteins einhergehen. Beispiele hierfür sind ein neunjähriger Junge mit chronischer Candidiasis bei hypomorphem *ZAP70* Defekt und hypomorphe Mutationen in *RAG1* und *RAG2*, die zu einem Krankheitsbeginn weit jenseits des ersten Lebensjahres führten [65, 66].

Hepatitis ohne Erregernachweis wurde bisher nur bei zwei Patienten mit ADA-SCID und einem mit JAK3-SCID beschrieben [67-69]. Die hier vorgestellte Arbeit beschreibt den dritten Patienten mit Hepatitis bei ADA-SCID und den ersten, der mit einem 10/10 identischen Knochenmark von einem verwandten Spender transplantiert wurde. Vier Gründe kommen für dieses Leberversagen bei T^{low}B^{nk}ADA-SCID in Frage: Infektiöse Hepatitis ohne Erregernachweis, Autoimmunhepatitis bei oligoklonal expandierten autoreaktiven T-Zellen, metabolische und toxische Hepatitis. Da ADA-defiziente Mäuse an Hepatitis versterben, vermuten wir, dass die Hepatitis unseres Patienten zumindest zum Teil idiopathisch metabolisch verursacht ist [70-72]. Beim ADA-SCID stehen neben der Knochenmarktransplantation auch die Genterapie und eine Enzyersatztherapie zur Verfügung. Die Knochenmarktransplantation ohne Konditionierung durch einen verwandten, HLA-identischen Spender weist dabei die beste Prognose auf [34, 73-75]. Wir wählten diese Option, da ein HLA-identischer Spender zur Verfügung stand und wir nicht potentielle autoreaktive T-Zellen durch eine Enzyersatztherapie erhalten wollten, die dann vor Knochenmarktransplantation eventuell eine Konditionierung erforderlich gemacht hätten. Wir vermuten, dass der letale Verlauf unseres Patienten bei früherer Transplantation und Vermeidung potentiell hepatotoxischer Medikamente hätte vermieden werden können.

3.2.2 Neue genetische Defekte bei bekannten Krankheitsbildern (P8 – P10)

Streptococcus pneumoniae und *Staphylococcus aureus* sind kommensale Organismen im oberen Respirationstrakt. 10 – 57 % aller Kinder sind mit *S. pneumoniae* besiedelt, wobei im Alter von 3, bzw. 0 – 4 Jahren die häufigste Besiedlung beobachtet wurde [37, 38, 64]. In ähnlicher Weise sind im oberen Respirationstrakt 10 – 50 % aller Kinder symptomlos mit *S. aureus* besiedelt, wobei ein Besiedelungsmaximum im Alter von 10 Jahren bekannt ist [37]. Trotz der weiten Verbreitung rufen beide Bakterien bei Kindern und Jugendlichen nur selten invasive Infektionen hervor. Vor der Einführung des Protein-konjugierten Impfstoff gegen *S. pneumoniae* traten invasive Pneumokokkeninfektionen bei Kindern bis zum Alter von zwei Jahren in verschiedenen Ländern mit den folgenden Prävalenzen auf: 14/ 100.000 in Deutschland, >90/ 100.000 in Spanien, 188/ 100.000 in den Vereinigten Staaten, 1.741/ 100.000 in Afrika [76-81]. Die Einführung des Protein-konjugierten Impfstoffes im Jahr 2000 hat zwar zu einem Rückgang invasiver Pneumokokkeninfektionen geführt, doch die Prävalenz ist mit 17/ 100.000 in allen Altersgruppen, mit 7/ 100.000 in der Gruppe der 0-3 Monate alten Kinder und mit 59/ 100.000 in der Gruppe der bis zweijährigen Kinder weiterhin relevant (Zahlen aus den USA) [76, 82]. Die Prävalenz invasiver Infektionen durch *S. aureus* liegt vermutlich im Bereich von 2 -20/ 100.000 [83]. Unklar ist bisher, ob bei betroffenen Patienten angeborene Immundefekte bestehen [84].

Bis vor wenigen Jahren waren als genetische Ursache invasiver Pneumokokkeninfektionen nur angeborene Immundefekte, die durch die eingeschränkte Abtötung opsonisierter Bakterien mittels milzständiger Makrophagen hervorgerufen werden, bekannt [85]. Die Rolle genetischer Prädispositionen des Wirts für eine invasive Infektion durch Pneumokokken wird nach wie vor nicht allgemein anerkannt. In ähnlicher Weise waren quantitative oder qualitative Störungen der neutrophilen Granulozyten die einzigen allgemein bekannten Risikofaktoren für invasive Staphylokokken-infektionen [86]. Vor kurzem wurden darüber hinaus mit dem NEMO-Defekt [87-89] dem Inhibitor von NF κ B- α (IkB α)-Defekt [89], dem in dieser Arbeit vorgestellten IRAK4-Defekt [3, 44] und dem MyD88-Defekt [4] angeborenen Störungen des Toll-like und Interleukin-1 Rezeptor Signalwegs charakterisiert, die ebenfalls eine besondere Anfälligkeit für Pneumokokkeninfektionen [3, 4, 7, 43, 44, 52-55, 87, 88, 91-103] und für Staphylokokkeninfektionen [3, 4, 44, 53, 90, 98, 102-104] zur Folge haben. Diese Arbeiten beschreiben vier neue Immundefekte und zeigen exemplarisch, dass bisher als „idiopathisch“ bezeichnete lebensbedrohliche Infektionskrankheiten im Kindesalter Anlass zur Suche nach einem Immundefekt sein sollten [1, 45, 105].

3.3 Erweiterte Definition des Begriffs „Angeborener Immundefekt“

Die hier vorgestellten Arbeiten zum IRAK4-Defekt und MyD88 Defekt zeigen exemplarisch, dass auch invasive Infektionen durch Pneumokokken auf Grundlage eines Immundefekts entstehen können [3, 4, 44]. Die Beschreibung des UNC93B-Defekts und des vollständigen STAT1-Defekts zeigte, dass auch eine Enzephalitis durch Herpes Simplex Typ1 auf dem Boden eines angeborenen Immundefekts entstehen kann [5, 105]. Die Entitäten „invasive Pneumokokkeninfektion“ und „Herpesenzephalitis“ galten bis zur Beschreibung dieser Defekte weitgehend als „idiopathische“ Infektionskrankheiten, die keine Immundefektdiagnostik erforderlich machten. In die eingangs aufgeführte Liste der Warnzeichen könnte man nun pragmatisch die selektive Anfälligkeit für Enzephalitis durch Herpes Simplex Typ1 oder die selektive Anfälligkeit für invasive Pneumokokkeninfektionen aufnehmen. Diese Arbeiten der letzten Jahre legen vielmehr nahe, dass jede lebensbedrohliche oder sehr seltene Infektionserkrankung, die insbesondere vor der Pubertät auftritt, Anlass für die nachhaltige, ggf. forschende Suche nach einem Immundefekt sein sollte [2].

Die klinische Arbeit und Forschung gleichermaßen stimulierende Antwort auf die eingangs gestellte Frage „Was ist ein angeborener Immundefekt?“ könnte also lauten: „Ein angeborener Immundefekt ist eine genetisch bedingte Prädisposition zu rezidivierenden Infektionen aber auch zu einer sporadisch (insbesondere vor der Pubertät) auftretenden lebensbedrohlichen Infektionserkrankung. Dabei ist unerheblich, ob es sich um eine Anfälligkeit für mehrere Erreger oder um eine selektive Anfälligkeit für einen Erreger handelt.“ Die Aufnahme der Kriterien „Auftreten einer lebensbedrohlichen Infektionserkrankung“ und „Auftreten einer seltenen Infektionserkrankung“ in die eingangs aufgeführte Liste der Warnzeichen würde damit helfen, auch Patienten mit bisher molekulargenetisch noch nicht definierten Immundefekten der notwendigen forschenden Diagnostik zuzuführen.

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten leisten einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik angeborener Immundefekte. Diagnostik bei Verdacht auf Immundefekt basiert einerseits auf der korrekten Einschätzung der klinischen Situation und andererseits auf der raschen Verfügbarkeit notwendiger, preiswerter und robuster diagnostischer Methoden. Letzterem Ziel dient die Arbeit, die eine solche Methode für die Diagnostik von Defekten der Toll-like Rezeptoren vorstellt [8]. Ersterem Ziel dienen die Arbeiten, die neue Krankheitsbilder bei bekannter genetischer Ätiologie beschreiben [15-17, 36, 107] und die Arbeiten, die bekannten Infektionserkrankungen neue genetische und immunologische Ätiologien zuordnen [4, 44, 108]. Vor allem letztere Arbeiten können sowohl den klinisch tätigen, als auch den forschenden Pädiater stimulieren bei lebensbedrohlichen und/oder seltenen Infektionserkrankungen nach einem Immundefekt zu suchen. Neben den in dieser Habilitationsschrift vorgestellten zu invasiven bakteriellen Infektionen und der Herpesenzephalitis, könnten auch die Late-onset-sepsis des Neugeborenen, die Miliartuberkulose oder schwere Virusinfektionen innerhalb der ersten 12 Lebensmonate durch angeborene Immundefekte bedingt sein.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **von Bernuth, H., Wahn, V. and Reinhardt, D.,** Angeborene Immundefekte. *Monatsschr Kinderhkd* 2009. **157:** 851-852.
- 2 **Alcais, A., Abel, L. and Casanova, J. L.,** Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest* 2009. **119:** 2506-2514.
- 3 **Picard, C., Puel, A., Bonnet, M., Ku, C. L., Bustamante, J., Yang, K., Soudais, C., Dupuis, S., Feinberg, J., Fieschi, C., Elbim, C., Hitchcock, R., Lammas, D., Davies, G., Al-Ghonaïum, A., Al-Rayes, H., Al-Jumaah, S., Al-Hajjar, S., Al-Mohsen, I. Z., Frayha, H. H., Rucker, R., Hawn, T. R., Aderem, A., Tufenkeji, H., Haraguchi, S., Day, N. K., Good, R. A., Gougerot-Pocidalò, M. A., Ozinsky, A. and Casanova, J. L.,** Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003. **299:** 2076-2079.
- 4 **von Bernuth, H., Picard, C., Jin, Z., Pankla, R., Xiao, H., Ku, C. L., Chrabieh, M., Mustapha, I. B., Ghandil, P., Camcioglu, Y., Vasconcelos, J., Sirvent, N., Guedes, M., Vitor, A. B., Herrero-Mata, M. J., Arostegui, J. I., Rodrigo, C., Alsina, L., Ruiz-Ortiz, E., Juan, M., Fortuny, C., Yague, J., Anton, J., Pascal, M., Chang, H. H., Janniere, L., Rose, Y., Garty, B. Z., Chapel, H., Issekutz, A., Marodi, L., Rodriguez-Gallego, C., Banchereau, J., Abel, L., Li, X., Chaussabel, D., Puel, A. and Casanova, J. L.,** Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008. **321:** 691-696.
- 5 **Casrouge, A., Zhang, S. Y., Eidenschenk, C., Jouanguy, E., Puel, A., Yang, K., Alcais, A., Picard, C., Mahfoufi, N., Nicolas, N., Lorenzo, L., Plancoulaine, S., Senechal, B., Geissmann, F., Tabet, K., Hoebe, K., Du, X., Miller, R. L., Heron, B., Mignot, C., de Villemeur, T. B., Lebon, P., Dulac, O., Rozenberg, F., Beutler, B., Tardieu, M., Abel, L. and Casanova, J. L.,** Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006. **314:** 308-312.
- 6 **Casanova, J. L. and Abel, L.,** Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 2007. **317:** 617-619.
- 7 **Takada, H., Yoshikawa, H., Imaizumi, M., Kitamura, T., Takeyama, J., Kumaki, S., Nomura, A. and Hara, T.,** Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 2006. **148:** 546-548.
- 8 **von Bernuth, H., Ku, C. L., Rodriguez-Gallego, C., Zhang, S., Garty, B. Z., Marodi, L., Chapel, H., Chrabieh, M., Miller, R. L., Picard, C., Puel, A. and Casanova, J. L.,** A fast procedure for the detection of defects in Toll-like receptor signaling. *Pediatrics* 2006. **118:** 2498-2503.
- 9 **Segal, B. H., Leto, T. L., Gallin, J. I., Malech, H. L. and Holland, S. M.,** Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 2000. **79:** 170-200.
- 10 **Rahman, F. Z., Hayee, B., Chee, R., Segal, A. W. and Smith, A. M.,** Impaired macrophage function following bacterial stimulation in chronic granulomatous disease. *Immunology* 2009. **128:** 253-259.
- 11 **Segal, B. H. and Romani, L. R.,** Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Med Mycol* 2009. **47 Suppl 1:** S282-290.
- 12 **Winkelstein, J. A., Marino, M. C., Johnston, R. B., Jr., Boyle, J., Curnutte, J., Gallin, J. I., Malech, H. L., Holland, S. M., Ochs, H., Quie, P., Buckley, R. H., Foster, C. B., Chanock, S. J. and Dickler, H.,** Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000. **79:** 155-169.
- 13 **Roesler, J., Koch, A., Porsen, G., von Bernuth, H., Brenner, S., Hahn, G., Fischer, R., Lorenz, N., Gahr, M. and Rosen-Wolff, A.,** Benefit assessment of

- preventive medical check-ups in patients suffering from chronic granulomatous disease (CGD). *J Eval Clin Pract* 2005. **11**: 513-521.
- 14 **van den Berg, J. M., van Koppen, E., Ahlin, A., Belohradsky, B. H., Bernatowska, E., Corbeel, L., Espanol, T., Fischer, A., Kurenko-Deptuch, M., Mouy, R., Petropoulou, T., Roesler, J., Seger, R., Stasia, M. J., Valerius, N. H., Weening, R. S., Wolach, B., Roos, D. and Kuijpers, T. W.**, Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009. **4**: e5234.
- 15 **von Bernuth, H., Knöchel, B., Wendisch, J., Bergert, R., Winkler, U., Hahn, G., Rupprecht, E., Roesler, J. and Gahr, M.**, Clinical presentation, diagnosis and therapy of granulomatous inflammations in patients with chronic granulomatous disease (CGD). *Monatsschr Kinderhkd* 2003. **151**: 49-56.
- 16 **Schuetz, C., Hoenig, M., Schulz, A., Lee-Kirsch, M. A., Roesler, J., Friedrich, W. and von Bernuth, H.**, Successful unrelated bone marrow transplantation in a child with chronic granulomatous disease complicated by pulmonary and cerebral granuloma formation. *Eur J Pediatr* 2007. **166**: 785-788.
- 17 **von Bernuth, H., Kulka, C., Roesler, J., Gahr, M. and Rosen-Wolff, A.**, NADPH oxidase is not required for spontaneous and Staphylococcus aureus-induced apoptosis of monocytes. *Ann Hematol* 2004. **83**: 206-211.
- 18 **Fischer, A., de Saint Basile, G. and Le Deist, F.**, CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005. **5**: 491-495.
- 19 **Rieux-Laucat, F., Hivroz, C., Lim, A., Mateo, V., Pellier, I., Selz, F., Fischer, A. and Le Deist, F.**, Inherited and somatic CD3zeta mutations in a patient with T-cell deficiency. *N Engl J Med* 2006. **354**: 1913-1921.
- 20 **Elder, M. E., Lin, D., Clever, J., Chan, A. C., Hope, T. J., Weiss, A. and Parslow, T. G.**, Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. *Science* 1994. **264**: 1596-1599.
- 21 **Puel, A., Ziegler, S. F., Buckley, R. H. and Leonard, W. J.**, Defective IL7R expression in T(-)B(+)NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet* 1998. **20**: 394-397.
- 22 **Kung, C., Pingel, J. T., Heikinheimo, M., Klemola, T., Varkila, K., Yoo, L. I., Vuopala, K., Poyhonen, M., Uhari, M., Rogers, M., Speck, S. H., Chatila, T. and Thomas, M. L.**, Mutations in the tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency disease. *Nat Med* 2000. **6**: 343-345.
- 23 **Feske, S., Gwack, Y., Prakriya, M., Srikanth, S., Puppel, S. H., Tanasa, B., Hogan, P. G., Lewis, R. S., Daly, M. and Rao, A.**, A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature* 2006. **441**: 179-185.
- 24 **Picard, C., McCarl, C. A., Papolos, A., Khalil, S., Luthy, K., Hivroz, C., LeDeist, F., Rieux-Laucat, F., Rechavi, G., Rao, A., Fischer, A. and Feske, S.**, STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med* 2009. **360**: 1971-1980.
- 25 **Shiow, L. R., Roadcap, D. W., Paris, K., Watson, S. R., Grigorova, I. L., Lebet, T., An, J., Xu, Y., Jenne, C. N., Foger, N., Sorensen, R. U., Goodnow, C. C., Bear, J. E., Puck, J. M. and Cyster, J. G.**, The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat Immunol* 2008. **9**: 1307-1315.
- 26 **Schwarz, K., Gauss, G. H., Ludwig, L., Pannicke, U., Li, Z., Lindner, D., Friedrich, W., Seger, R. A., Hansen-Hagge, T. E., Desiderio, S., Lieber, M. R. and Bartram, C. R.**, RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996. **274**: 97-99.

- 27 **Lieber, M. R., Lu, H., Gu, J. and Schwarz, K.,** Flexibility in the order of action and in the enzymology of the nuclease, polymerases, and ligase of vertebrate non-homologous DNA end joining: relevance to cancer, aging, and the immune system. *Cell Res* 2008. **18**: 125-133.
- 28 **Puck, J. M., Deschenes, S. M., Porter, J. C., Dutra, A. S., Brown, C. J., Willard, H. F. and Henthorn, P. S.,** The interleukin-2 receptor gamma chain maps to Xq13.1 and is mutated in X-linked severe combined immunodeficiency, SCIDX1. *Hum Mol Genet* 1993. **2**: 1099-1104.
- 29 **Russell, S. M., Tayebi, N., Nakajima, H., Riedy, M. C., Roberts, J. L., Aman, M. J., Migone, T. S., Noguchi, M., Markert, M. L., Buckley, R. H., O'Shea, J. J. and Leonard, W. J.,** Mutation of Jak3 in a patient with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 1995. **270**: 797-800.
- 30 **Giblett, E. R., Anderson, J. E., Cohen, F., Pollara, B. and Meuwissen, H. J.,** Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972. **2**: 1067-1069.
- 31 **Markert, M. L.,** Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1991. **3**: 45-81.
- 32 **Honig, M., Albert, M. H., Schulz, A., Sparber-Sauer, M., Schutz, C., Belohradsky, B., Gungor, T., Rojewski, M. T., Bode, H., Pannicke, U., Lippold, D., Schwarz, K., Debatin, K. M., Hershfield, M. S. and Friedrich, W.,** Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood* 2007. **109**: 3595-3602.
- 33 **Cederbaum, S. D., Kaitila, I., Rimoin, D. L. and Stiehm, E. R.,** The chondro-osseous dysplasia of adenosine deaminase deficiency with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 1976. **89**: 737-742.
- 34 **Booth, C., Hershfield, M., Notarangelo, L., Buckley, R., Hoenig, M., Mahlaoui, N., Cavazzana-Calvo, M., Aiuti, A. and Gaspar, H. B.,** Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol* 2007. **123**: 139-147.
- 35 **Blackburn, M. R. and Kellems, R. E.,** Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol* 2005. **86**: 1-41.
- 36 **Rossberg, S., Schwarz, K., Meisel, C., Holzhauer, S., Kuhl, J., Ebell, W., Wahn, V. and von Bernuth, H.,** Delayed onset of (severe) combined immunodeficiency (S)CID (T-B+NK+): complete IL-7 receptor deficiency in a 22 months old girl. *Klin Padiatr* 2009. **221**: 339-343.
- 37 **Bogaert, D., van Belkum, A., Sluijter, M., Luijendijk, A., de Groot, R., Rumke, H. C., Verbrugh, H. A. and Hermans, P. W.,** Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children. *Lancet* 2004. **363**: 1871-1872.
- 38 **Bogaert, D., De Groot, R. and Hermans, P. W.,** Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004. **4**: 144-154.
- 39 **Ku, C. L., Yang, K., Bustamante, J., Puel, A., von Bernuth, H., Santos, O. F., Lawrence, T., Chang, H. H., Al-Mousa, H., Picard, C. and Casanova, J. L.,** Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol Rev* 2005. **203**: 10-20.
- 40 **Pasare, C. and Medzhitov, R.,** Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. *Microbes Infect* 2004. **6**: 1382-1387.
- 41 **Pasare, C. and Medzhitov, R.,** Toll-like receptors and acquired immunity. *Semin Immunol* 2004. **16**: 23-26.

- 42 **Medzhitov, R.**, Approaching the asymptote: 20 years later. *Immunity* 2009. **30**: 766-775.
- 43 **Yang, K., Puel, A., Zhang, S., Eidenschenk, C., Ku, C. L., Casrouge, A., Picard, C., von Bernuth, H., Senechal, B., Plancoulaine, S., Al-Hajjar, S., Al-Ghoniaim, A., Marodi, L., Davidson, D., Speert, D., Roifman, C., Garty, B. Z., Ozinsky, A., Barrat, F. J., Coffman, R. L., Miller, R. L., Li, X., Lebon, P., Rodriguez-Gallego, C., Chapel, H., Geissmann, F., Jouanguy, E. and Casanova, J. L.**, Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda Is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses. *Immunity* 2005. **23**: 465-478.
- 44 **von Bernuth, H., Ku, C. L., Picard, C., Zhang, S. Y., Chang, H. H., Yang, K., Chrabieh, M., Issekutz, A. C., Cunningham, C. K., Gallin, J., Holland, S. M., Roifman, C., Ehl, S., Smart, J., Tang, M., Barrat, F. J., Levy, O., McDonald, D., Day-Good, N. K., Miller, R., Takada, H., Hara, T., Al-Hajjar, S., Al-Ghoniaim, A., Speert, D., Sanlaville, D., Li, X., Geissmann, F., Vivier, E., Marodi, L., Garty, B. Z., Chapel, H., Rodriguez-Gallego, C., Bossuyt, X., Abel, L., Puel, A. and Casanova, J. L.**, Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007. **204**: 2407-2422.
- 45 **von Bernuth, H., Bustamante, J., Zhang, S. Y., Abel, L. and Casanova, J. L.**, From infectious diseases to primary immunodeficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008. **28**: 235-258, vii.
- 46 **Suzuki, N., Suzuki, S. and Yeh, W. C.**, IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity. *Trends Immunol* 2002. **23**: 503-506.
- 47 **Suzuki, N. and Saito, T.**, IRAK-4--a shared NF-kappaB activator in innate and acquired immunity. *Trends Immunol* 2006. **27**: 566-572.
- 48 **Arend, W. P., Palmer, G. and Gabay, C.**, IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 2008. **223**: 20-38.
- 49 **Dinarello, C. A.**, Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases. *N Engl J Med* 2009. **360**: 2467-2470.
- 50 **Zhang, S. Y., Jouanguy, E., Ugolini, S., Smahi, A., Elain, G., Romero, P., Segal, D., Sancho-Shimizu, V., Lorenzo, L., Puel, A., Picard, C., Chappier, A., Plancoulaine, S., Titeux, M., Cognet, C., von Bernuth, H., Ku, C. L., Casrouge, A., Zhang, X. X., Barreiro, L., Leonard, J., Hamilton, C., Lebon, P., Heron, B., Vallee, L., Quintana-Murci, L., Hovnanian, A., Rozenberg, F., Vivier, E., Geissmann, F., Tardieu, M., Abel, L. and Casanova, J. L.**, TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007. **317**: 1522-1527.
- 51 **Bustamante, J., Boisson-Dupuis, S., Jouanguy, E., Picard, C., Puel, A., Abel, L. and Casanova, J. L.**, Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008. **20**: 39-48.
- 52 **Chapel, H., Puel, A., von Bernuth, H., Picard, C. and Casanova, J. L.**, *Shigella sonnei* meningitis due to interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency: first association with a primary immune deficiency. *Clin Infect Dis* 2005. **40**: 1227-1231.
- 53 **Cardenes, M., von Bernuth, H., Garcia-Saavedra, A., Santiago, E., Puel, A., Ku, C. L., Emile, J. F., Picard, C., Casanova, J. L., Colino, E., Bordes, A., Garfia, A. and Rodriguez-Gallego, C.**, Autosomal recessive interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency in fourth-degree relatives. *J Pediatr* 2006. **148**: 549-551.
- 54 **Ku, C. L., Picard, C., Erdos, M., Jeurissen, A., Bustamante, J., Puel, A., von Bernuth, H., Filipe-Santos, O., Chang, H. H., Lawrence, T., Raes, M., Marodi, L., Bossuyt, X. and Casanova, J. L.**, IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007. **44**: 16-23.

- 55 **Comeau, J. L., Lin, T. J., Macken, M. B., Li, B., Ku, C. L., von Bernuth, H., Casanova, J. L. and Issekutz, A. C.,** Staphylococcal Pericarditis, and Liver and Paratracheal Abscesses as Presentations in Two New Cases of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 Deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2008. **27**: 170-174.
- 56 **Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, Levy O, Arkwright PD, McDonald D, Takada H, Krause JC, Creech CB, Ku CL, Ehl S, Maródi L, Sami Al-Hajjar S, Al-Ghonaïum A, Day-Good NK, Holland SM, Gallin J, Chapel H, Speert DP, Rodriguez- Gallego C, Colino E, Garty BZ, Roifman C, Hara T, Yoshikawa H, Nonoyama S, Domachowske J, Issekutz AC, Tang M, Smart J, Zitnik SE, Hoarau C, Kumararatne D, Thrasher A, Davies G, Bethune C, Sirvent N, de Ricaud D, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Guedes M, Bonito Vitor A, Rodrigo C, Almazán F, Méndez M, Aróstegui JI, Alsina L, Fortuny C, Reichenbach J, Al-Muhsen S, Doffinger R, Abel L, Puel A, Casanova JL.,** Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency, *in press*
- 57 **Oliveira, J. B., Notarangelo, L. D. and Fleisher, T. A.,** Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008. **8**: 499-509.
- 58 **Berendes, H., Bridges, R. A. and Good, R. A.,** A fatal granulomatosis of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 1957. **40**: 309-312.
- 59 **Bridges, R., Berendes, H. and Good, R.,** A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child* 1959. **97**: 387-408.
- 60 **Baehner, R. and Nathan, D.,** Leukocyte oxidase: defective activity in chronic granulomatous disease. *Science* 1967 **155**: 835-836.
- 61 **Baehner, R. and Karnovsky, M.,** Deficiency of reduced nicotinamide-adenine dinucleotide oxidase in chronic granulomatous disease. *Science* 1968 **162**: 1277-1279.
- 62 **Kasahara, Y., Iwai, K., Yachie, A., Ohta, K., Konno, A., Seki, H., Miyawaki, T. and Taniguchi, N.,** Involvement of reactive oxygen intermediates in spontaneous and CD95 (Fas/APO-1)-mediated apoptosis of neutrophils. *Blood* 1997. **89**: 1748-1753.
- 63 **Brown, J. R., Goldblatt, D., Buddle, J., Morton, L. and Thrasher, A. J.,** Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J Leukoc Biol* 2003. **73**: 591-599.
- 64 **Abdullahi, O., Nyiro, J., Lewa, P., Slack, M. and Scott, J. A.,** The Descriptive Epidemiology of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae Nasopharyngeal Carriage in Children and Adults in Kilifi District, Kenya. *Pediatr Infect Dis J* 2008. **27**: 59-64.
- 65 **Schuetz, C., Huck, K., Gudowius, S., Megahed, M., Feyen, O., Hubner, B., Schneider, D. T., Manfras, B., Pannicke, U., Willemze, R., Knuchel, R., Gobel, U., Schulz, A., Borkhardt, A., Friedrich, W., Schwarz, K. and Niehues, T.,** An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med* 2008. **358**: 2030-2038.
- 66 **Picard, C., Dogniaux, S., Chemin, K., Maciorowski, Z., Lim, A., Mazerolles, F., Rieux-Laucat, F., Stolzenberg, M. C., Debre, M., Magny, J. P., Le Deist, F., Fischer, A. and Hivroz, C.,** Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity. *Eur J Immunol* 2009. **39**: 1966-1976.
- 67 **Ozshahin, H., Arredondo-Vega, F. X., Santisteban, I., Fuhrer, H., Tuchschnid, P., Jochum, W., Aguzzi, A., Lederman, H. M., Fleischman, A., Winkelstein, J. A.,**

- Seger, R. A. and Hershfield, M. S., Adenosine deaminase deficiency in adults. *Blood* 1997. **89**: 2849-2855.
- 68 Hashii, Y., Yoshida, H., Kuroda, S., Kusuki, S., Sato, E., Tokimasa, S., Ohta, H., Matsubara, Y., Kinoshita, S., Nakagawa, N., Imai, K., Nonoyama, S., Oshima, K., Ohara, O. and Ozono, K., Hemophagocytosis after bone marrow transplantation for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. *Pediatr Transplant* 2009.
- 69 Bollinger, M. E., Arredondo-Vega, F. X., Santisteban, I., Schwarz, K., Hershfield, M. S. and Lederman, H. M., Brief report: hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 1996. **334**: 1367-1371.
- 70 Wakamiya, M., Blackburn, M. R., Jurecic, R., McArthur, M. J., Geske, R. S., Cartwright, J., Jr., Mitani, K., Vaishnav, S., Belmont, J. W., Kellems, R. E. and et al., Disruption of the adenosine deaminase gene causes hepatocellular impairment and perinatal lethality in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995. **92**: 3673-3677.
- 71 Migchielsen, A. A., Breuer, M. L., Hershfield, M. S. and Valerio, D., Full genetic rescue of adenosine deaminase-deficient mice through introduction of the human gene. *Hum Mol Genet* 1996. **5**: 1523-1532.
- 72 Blackburn, M. R., Datta, S. K. and Kellems, R. E., Adenosine deaminase-deficient mice generated using a two-stage genetic engineering strategy exhibit a combined immunodeficiency. *J Biol Chem* 1998. **273**: 5093-5100.
- 73 Booth, C. and Gaspar, H. B., Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics* 2009. **3**: 349-358.
- 74 Aiuti, A., Cattaneo, F., Galimberti, S., Benninghoff, U., Cassani, B., Callegaro, L., Scaramuzza, S., Andolfi, G., Mirolo, M., Brigida, I., Tabucchi, A., Carlucci, F., Eibl, M., Aker, M., Slavin, S., Al-Mousa, H., Al Ghoniaim, A., Ferster, A., Duppenthaler, A., Notarangelo, L., Wintergerst, U., Buckley, R. H., Bregni, M., Markt, S., Valsecchi, M. G., Rossi, P., Ciceri, F., Miniero, R., Bordignon, C. and Roncarolo, M. G., Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 2009. **360**: 447-458.
- 75 Gaspar, H. B., Aiuti, A., Porta, F., Candotti, F., Hershfield, M. S. and Notarangelo, L. D., How I treat ADA deficiency. *Blood* 2009. **114**: 3524-3532.
- 76 King, M. D., Whitney, C. G., Parekh, F. and Farley, M. M., Recurrent invasive pneumococcal disease: a population-based assessment. *Clin Infect Dis* 2003. **37**: 1029-1036.
- 77 Mason, E. O., Jr., Wald, E. R., Tan, T. Q., Schutze, G. E., Bradley, J. S., Barson, W. J., Givner, L. B., Hoffman, J. and Kaplan, S. L., Recurrent Systemic Pneumococcal Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2007. **26**: 480-484.
- 78 Usen, S., Adegbola, R., Mulholland, K., Jaffar, S., Hilton, S., Oparaugo, A., Omosigho, C., Lahai, G., Corrah, T., Palmer, A., Schneider, G., Weber, M. and Greenwood, B., Epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Western Region, The Gambia. *Pediatr Infect Dis J* 1998. **17**: 23-28.
- 79 Jefferson, T., Ferroni, E., Curtale, F., Giorgi Rossi, P. and Borgia, P., Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006. **6**: 405-410.
- 80 Brent, A. J., Ahmed, I., Ndiritu, M., Lewa, P., Ngetsa, C., Lowe, B., Bauni, E., English, M., Berkley, J. A. and Scott, J. A., Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet* 2006. **367**: 482-488.
- 81 Reinert, R. R., van der Linden, M., Seegmuller, I., Al-Lahham, A., Siedler, A., Weissmann, B., Toschke, A. M. and von Kries, R., Molecular epidemiology of

- penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2007. **13**: 363-368.
- 82 **Poehling, K. A., Talbot, T. R., Griffin, M. R., Craig, A. S., Whitney, C. G., Zell, E., Lexau, C. A., Thomas, A. R., Harrison, L. H., Reingold, A. L., Hadler, J. L., Farley, M. M., Anderson, B. J. and Schaffner, W.**, Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Jama* 2006. **295**: 1668-1674.
- 83 **Blyth, M. J., Kincaid, R., Craigen, M. A. and Bennet, G. C.**, The changing epidemiology of acute and subacute haematogenous osteomyelitis in children. *J Bone Joint Surg Br* 2001. **83**: 99-102.
- 84 **Nishikomori, R., Akutagawa, H., Maruyama, K., Nakata-Hizume, M., Ohmori, K., Mizuno, K., Yachie, A., Yasumi, T., Kusunoki, T., Heike, T. and Nakahata, T.**, X-linked ectodermal dysplasia and immunodeficiency caused by reversion mosaicism of NEMO reveals a critical role for NEMO in human T-cell development and/or survival. *Blood* 2004. **103**: 4565-4572.
- 85 **Picard, C., Puel, A., Bustamante, J., Ku, C. L. and Casanova, J. L.**, Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003. **3**: 451-459.
- 86 **Carneiro-Sampaio, M. and Coutinho, A.**, Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun* 2007. **75**: 1545-1555.
- 87 **Zonana, J., Elder, M. E., Schneider, L. C., Orlow, S. J., Moss, C., Golabi, M., Shapira, S. K., Farndon, P. A., Wara, D. W., Emmal, S. A. and Ferguson, B. M.**, 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**: 1555-1562.
- 88 **Doffinger, R., Smahi, A., Bessia, C., Geissmann, F., Feinberg, J., Durandy, A., Bodemer, C., Kenwrick, S., Dupuis-Girod, S., Blanche, S., Wood, P., Rabia, S. H., Headon, D. J., Overbeek, P. A., Le Deist, F., Holland, S. M., Belani, K., Kumararatne, D. S., Fischer, A., Shapiro, R., Conley, M. E., Reimund, E., Kalhoff, H., Abinun, M., Munnich, A., Israel, A., Courtois, G. and Casanova, J. L.**, X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 2001. **27**: 277-285.
- 89 **Jain, A., Ma, C. A., Liu, S., Brown, M., Cohen, J. and Strober, W.**, Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001. **2**: 223-228.
- 90 **Courtois, G., Smahi, A., Reichenbach, J., Doffinger, R., Cancrini, C., Bonnet, M., Puel, A., Chable-Bessia, C., Yamaoka, S., Feinberg, J., Dupuis-Girod, S., Bodemer, C., Livadiotti, S., Novelli, F., Rossi, P., Fischer, A., Israel, A., Munnich, A., Le Deist, F. and Casanova, J. L.**, A hypermorphic IkappaBalpha mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest* 2003. **112**: 1108-1115.
- 91 **Mansour, S., Woffendin, H., Mitton, S., Jeffery, I., Jakins, T., Kenwrick, S. and Murday, V. A.**, Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection. *Am J Med Genet* 2001. **99**: 172-177.
- 92 **Dupuis-Girod, S., Corradini, N., Hadj-Rabia, S., Fournet, J. C., Faivre, L., Le Deist, F., Durand, P., Doffinger, R., Smahi, A., Israel, A., Courtois, G., Brousse, N., Blanche, S., Munnich, A., Fischer, A., Casanova, J. L. and Bodemer, C.**, Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother. *Pediatrics* 2002. **109**: e97.

- 93 **Medvedev, A. E., Lentschat, A., Kuhns, D. B., Blanco, J. C., Salkowski, C., Zhang, S., Arditi, M., Gallin, J. I. and Vogel, S. N.,** Distinct Mutations in IRAK-4 Confer Hyporesponsiveness to Lipopolysaccharide and Interleukin-1 in a Patient with Recurrent Bacterial Infections. *J Exp Med* 2003. **198:** 521-531.
- 94 **Carrol, E. D., Gennery, A. R., Flood, T. J., Spickett, G. P. and Abinun, M.,** Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch Dis Child* 2003. **88:** 340-341.
- 95 **Orange, J. S., Levy, O., Brodeur, S. R., Krzewski, K., Roy, R. M., Niemela, J. E., Fleisher, T. A., Bonilla, F. A. and Geha, R. S.,** Human nuclear factor kappa B essential modulator mutation can result in immunodeficiency without ectodermal dysplasia. *J Allergy Clin Immunol* 2004. **114:** 650-656.
- 96 **Currie, A. J., Davidson, D. J., Reid, G. S., Bharya, S., MacDonald, K. L., Devon, R. S. and Speert, D. P.,** Primary immunodeficiency to pneumococcal infection due to a defect in Toll-like receptor signaling. *J Pediatr* 2004. **144:** 512-518.
- 97 **Enders, A., Pannicke, U., Berner, R., Henneke, P., Radlinger, K., Schwarz, K. and Ehl, S.,** Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in Interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *J Pediatr* 2004. **145:** 698-700.
- 98 **Ku, C. L., Dupuis-Girod, S., Dittrich, A. M., Bustamante, J., Santos, O. F., Schulze, I., Bertrand, Y., Couly, G., Bodemer, C., Bossuyt, X., Picard, C. and Casanova, J. L.,** NEMO mutations in 2 unrelated boys with severe infections and conical teeth. *Pediatrics* 2005. **115:** e615-619.
- 99 **Medvedev, A. E., Thomas, K., Awomoyi, A., Kuhns, D. B., Gallin, J. I., Li, X. and Vogel, S. N.,** Cutting edge: expression of IL-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) proteins with mutations identified in a patient with recurrent bacterial infections alters normal IRAK-4 interaction with components of the IL-1 receptor complex. *J Immunol* 2005. **174:** 6587-6591.
- 100 **McDonald, D. R., Brown, D., Bonilla, F. A. and Geha, R. S.,** Interleukin receptor-associated kinase-4 deficiency impairs Toll-like receptor-dependent innate antiviral immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2006. **118:** 1357-1362.
- 101 **Davidson, D. J., Currie, A. J., Bowdish, D. M., Brown, K. L., Rosenberger, C. M., Ma, R. C., Bylund, J., Campsall, P. A., Puel, A., Picard, C., Casanova, J. L., Turvey, S. E., Hancock, R. E., Devon, R. S. and Speert, D. P.,** 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:** 8202-8211.
- 102 **Schmid, J. M., Junge, S. A., Hossle, J. P., Schneider, E. M., Roosnek, E., Seger, R. A. and Gungor, T.,** Transient hemophagocytosis with deficient cellular cytotoxicity, monoclonal immunoglobulin M gammopathy, increased T-cell numbers, and hypomorphic NEMO mutation. *Pediatrics* 2006. **117:** e1049-1056.
- 103 **Szabo, J., Dobay, O., Erdos, M., Borbely, A., Rozgonyi, F. and Marodi, L.,** Recurrent infection with genetically identical pneumococcal isolates in a patient with interleukin-1 receptor-associated kinase-4 deficiency. *J Med Microbiol* 2007. **56:** 863-865.
- 104 **Janssen, R., van Wengen, A., Hoeve, M. A., ten Dam, M., van der Burg, M., van Dongen, J., van de Vosse, E., van Tol, M., Bredius, R., Ottenhoff, T. H., Weemaes, C., van Dissel, J. T. and Lankester, A.,** The same IkappaBalpha mutation in two related individuals leads to completely different clinical syndromes. *J Exp Med* 2004. **200:** 559-568.
- 105 **von Bernuth, H. and Ehl, S.,** Staphylokokkeninfektionen bei Patienten mit primären Immundefekten. *Kinder und Jugendmedizin* 2008. **8:** 93-100.

- 106 **Chapgier, A., Kong, X. F., Boisson-Dupuis, S., Jouanguy, E., Averbuch, D.,
Feinberg, J., Zhang, S. Y., Bustamante, J., Vogt, G., Lejeune, J., Mayola, E., de
Beaucoudrey, L., Abel, L., Engelhard, D. and Casanova, J. L.,** A partial form of
recessive STAT1 deficiency in humans. *J Clin Invest* 2009. **119**: 1502-1514.
- 107 **von Bernuth, H., Schwarz, K., Münch, A., Schmugge, M., Bulwin, G., Pekrun, A.,
Meisel, C., Wahn, V., Ebell, W. and Köhl, J.,** Hyperbilirubinemia, cholestatic
hepatitis and fatal hepatic failure in TlowB-NK- Severe Combined Immunodeficiency
caused by Adenosine Deaminase Deficiency (ADA-SCID) *in preparation*

6. DANKSAGUNG

Die vorgelegte Habilitationsschrift stellt Forschungsergebnisse vor, die an der Universitätskinderklinik der TU Dresden, an der Faculté NECKER Enfants Malades in Paris und an der Kinderklinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité in Berlin erarbeitet wurden.

Mein erster Dank gilt daher Herrn Professor Manfred Gahr, Direktor der Kinderklinik der TU Dresden, und allen Kollegen der Kinderklinik der TU Dresden für die breite Ausbildung zum Kinderarzt. Professor Gahr danke ich besonders für die frühe Anregung und fortlaufende Ermutigung und Unterstützung, mich mit Fragen der pädiatrischen Immunologie forschend zu befassen. Ich danke Frau Professor Angela Rösen-Wolf, Herrn Professor Jochen Rösler, Frauke Becker und Christine Kulka aus Dresden für wissenschaftlichen Austausch auf dem Gebiet der Septischen Granulomatose. Professores Jean-Laurent Casanova und Laurent Abel, den Leitern des Labors INSERM U550, Faculté NECKER Enfants Malades in Paris, danke ich für die Möglichkeit, Teil ihrer stimulierenden Arbeitsgruppe zu werden. Allen Kollegen dieses Labors, insbesondere Anne Puel, Cheng-Lung Ku und Capucine Picard danke ich für ihre enge und offene Zusammenarbeit, die mir den Erwerb neuer Methodenkenntnisse und die kontinuierliche Diskussion eigener Ergebnisse ermöglichte. Herrn Professor Ulrich Wahn, Direktor der Kinderklinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité Berlin, und Herrn Professor Volker Wahn gilt mein Dank für Ihre Unterstützung beim Aufbau meiner eigenen Arbeitsgruppe an der Charité in Berlin. Allen Kollegen der pädiatrischen Immunologie, Pneumologie und Knochenmarktransplantation an der Charité danke ich für die Möglichkeit der klinischen Weiterbildung. Ich danke den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, Grit-Carsta Bulwin, Karoline Strehl, Margret Oberreit und Petra Ellensohn für ihr Engagement.

Christine und Dietmar von Bernuth, Rosemarie und Christoph Kähler danke ich für Ihre immer spürbare, wenn auch oft kopfschüttelnde, Kira, Esther, Amelie und Jesko danke ich für ihre Geduld und ihre Neugier. Ruth danke ich für ihren Glauben, Ihre Liebe und Ihre Hoffnung.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten, ihren Eltern und ihren Ärzten für ihr Vertrauen, dass unsere Arbeit ihren Einsatz wert ist.

7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich,

- dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

Datum

Unterschrift