

Paper of the month, February 2016

Disturbed B-lymphocytes selection in autoimmune lymphoproliferative syndrome

Ales Janda, Klaus Schwarz, Mirjam van der Burg, Werner Vach, Hanna Ijspeert, Myriam Ricarda Lorenz, Magdeldin Elgizouli, Kathrin Pieper, Paul Fisch, Joachim Hagel, Raquel Lorenzetti, Maximilian Seidl, Joachim Roesler, Fabian Hauck, Elisabetta Traggiai, Carsten Speckmann, Anne Rensing-Ehl, Stephan Ehl, Hermann Eibel, Marta Rizzi

Blood. 2016 Feb 23. pii: blood-2015-04-642488. [Epub ahead of print]

Monogenetische Erkrankungen erlauben direkte Untersuchung der Funktion eines Gens im humanen System. Viele Fragestellungen lassen sich jedoch nur in Tiermodellen beantworten, beispielweise falls organspezifische genetische Veränderungen erforderlich sind, so genannte konditionale Knockouts. Dies gilt im Immunsystem etwa für B-Zellen, bei denen die Unterscheidung von intrinsischen Defekten und T-Zell-vermittelten Defekten schwierig ist. So ist die Rolle der B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen im Rahmen eines Autoimmunen Lymphoproliferativen Syndrom (ALPS) bislang schlecht verstanden.

Eine Gruppe aus dem PID-Net zeigt aktuell eindrucksvoll, wie man dies auch im humanen System untersuchen kann. ALPS wird meistens durch Mutationen des *FAS*-Gens ausgelöst. Im Falle von somatischen *FAS*-Mutationen oder somatischem Verlust der Homozygotität bei vorliegenden Keimbahn-*FAS*-Mutationen kommt es zu einem Nebeneinander von mutierten und nicht-mutierten Zellen. Janda und Kollegen nutzten einige dieser Patienten um intraindividuell die entsprechenden B-Zellen zu vergleichen. Dafür wurden individuelle Zellen auf Einzelzell-Ebene untersucht oder einzelne Zellen immortalisiert. Gemischte Populationen wurden im Deep Sequencing-Verfahren sequenziert. Zu Hilfe kam Ihnen dabei, dass die *FAS*-mutierten Zellen einen Überlebensvorteil haben und somit überhaupt in nennenswerter Zahl für Messungen zur Verfügung stehen. Im Ergebnis konnten sie zeigen, dass es bei *FAS*-Mutationen zu einem Defekt in der B-Zell Selektion der Keimzentren kommt und die B-Zellen somit eine entscheidende Bedeutung in der ALPS-assoziierten Autoimmunität haben.

Zusammengefasst ist die Arbeit ein gutes Beispiel dafür, wie seltene Erkrankungen auch die Erforschung komplexer organspezifischer Funktionen erlauben.

Monogenetic diseases allow direct investigation of the function of a certain gene in the human system. However, many questions can so far only be answered in animal models, e.g., if organ-specific genetic alterations are required, so-called conditional knockouts. In the immune system this applies for B-cells, since the differentiation of intrinsic B cell defects and T-cell-mediated B cell defects is difficult. This is also the case for autoimmunity in the context of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), where the role of B cells is currently poorly understood.

A group from the PID-Net tries to tackle this problem in the human system in a very elegant fashion. ALPS is typically caused by mutations of the *FAS* gene. In the case of somatic *FAS*- mutations or somatic loss of homozygosity and underlying germline *FAS* mutations there is a juxtaposition of mutated and non-mutated cells. Janda and colleagues used some of these patients to compare the corresponding B cells intra-individually. Individual cells were either examined at the single cell level or individually immortalized. Mixed cell populations were sequenced using a deep-sequencing approach. In this model, it has been helpful that *FAS*-mutated cells have a survival advantage and hence are available in significant numbers. As a result, the group was able to show defective B-cell selection in the germinal centres in the context of *FAS* mutations. Thus B-cells have a decisive role in the ALPS-associated autoimmunity.

In summary, the work is a good example of how rare diseases also allow the study of complex organ-specific functions.

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de; tilmann.schober@med.uni-muenchen.de