

## Paper of the month, Januar 2017

A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in *CARMIL2*

Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C, Hussein K, Jaeger G, Kammer B, Schmid I, Bahia M, Pena SD, Behrends U, Belohradsky BH, Klein C, Hauck F

Nat Commun. 2017 Jan 23; 8:14209

---

Inzwischen sind mehr als 7000 seltene Erkrankungen bekannt. Dennoch werden immer wieder neue Krankheiten entdeckt. Neben der Möglichkeit, den Patienten somit eine klare Diagnose zu geben wird dabei auch das Verständnis regulatorischer Prozesse vertieft und die Möglichkeit der Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte eröffnet.

Mediziner aus dem PID-NET Verbund haben nun bei jungen Patienten mit einem angeborenen Immundefekt und einer Neigung zur Tumorentstehung eine neue ursächliche Mutation entdeckt. Das Immunsystem spielt eine wichtige Funktion bei der Verhinderung einer Tumorentstehung. Bei immungeschwächten Patienten kann das Risiko der Tumorentstehung steigen. Um hier therapeutisch eingreifen zu können, ist es von entscheidender Bedeutung die beteiligten Signalwege zu verstehen. Die Forscher haben bei Kindern aus dem Nahen Osten und aus Südamerika Mutationen im Gen *CARMIL2* identifiziert. Die betroffenen Patienten entwickelten an vielen Stellen im Körper Tumore der glatten Muskelzellen, die mit Epstein-Barr-Viren (EBV) assoziiert waren. Die T-Lymphozyten der Patienten weisen eine Störung in einem Signalweg auf, welcher durch Aktivierung des Oberflächmoleküls CD28 initiiert wird. Dies führt dazu, dass die T-Zellen der Patienten nicht adäquat ausreifen und in ihrer Funktion gestört sind. Das betroffene Gen spielt zudem eine wichtige Rolle in einer weiteren Fähigkeit der Immunzellen: es wird für die Beweglichkeit und zielgerichtete Wanderung benötigt. Entsprechend weisen die Lymphozyten der Patienten eine Störung der Polarität und des Migrationsverhaltens auf.

Neben der Diagnose für betroffene Patienten und der Aufklärung von Faktoren für T-Zell-Aktivierung und -Funktion, ermöglicht diese Arbeit in Zukunft vielleicht auch eine Behandlung der Patienten. Denn der CD28-Signalweg ist eine therapeutische Zielstruktur: im Rahmen der sogenannten Immun-Checkpoint-Blockade hemmen neue Medikamente inhibitorische Einflüsse und steigern so die anti-tumorale Immunität. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass eine effektive T-Zellantwort wichtig ist, um die Entstehung von seltenen EBV-assoziierten Tumoren zu unterdrücken.

---

### Kommentar von:

Susanne Artmeier, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München  
[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, January 2017

A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2

Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C, Hussein K, Jaeger G, Kammer B, Schmid I, Bahia M, Pena SD, Behrends U, Belohradsky BH, Klein C, Hauck F

Nat Commun. 2017 Jan 23; 8:14209

---

More than 7000 rare diseases are currently known. Yet time and again scientists discover new diseases. Besides giving patients a defined diagnosis, the insight into biological regulatory processes is deepened. Moreover these findings can give rise to the development of novel therapeutic concepts.

Scientists of PID-NET discovered a new causal mutation in young patients with an innate immune defect and a tendency to develop tumors. The immune system plays a major role in preventing tumorigenesis. The risk of developing tumors can increase in patients with an impaired immune system. To be able to therapeutically interfere in this process, it is mandatory to comprehend the underlying signalling pathways. The scientists identified a mutation in the CARMIL2 gene in patients from the Middle East and South America. The affected patients developed tumors of smooth muscle cells in multiple parts of the body which were associated with Epstein-Barr-Virus (EBV) infection. The patients' T-lymphocytes have a defect in a signalling pathway which is initiated by activating the surface protein CD28. This causes problems in the maturation and proper function of the T-cells. Additionally, the affected gene plays an important role in another capability of the immune cells: it is important for cellular polarity and migration. Accordingly, the patients' lymphocytes depict defects in these cellular behaviours.

Besides having a diagnosis for patients and the identification of factors for T-cell activation and function this publication might prepare the ground for a treatment for these patients since the CD28 signalling pathway is a target for therapeutic intervention. New drugs suppress inhibitory influences within the so called immunological checkpoint blockade thus increasing anti-tumoral immunity. In this context it becomes apparent that an effective T-cell response is important to inhibit the development of EBV-associated tumors.

---

### Comment by

Susanne Artmeier, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians Universität Munich  
[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de)