

Paper of the month, Oktober 2018

Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients with Inherited Caspase-8 Deficiency

Anna S. Lehle; Henner F. Farin; Benjamin Marquardt; Birgitta E. Michels; Thomas Magg; Yue Li; Yanshan Liu; Maryam Ghalandary; Katja Lammens; Sebastian Hollizeck; Meino Rohlf; Fabian Hauck; Raffaele Conca; Christoph Walz; Batia Weiss; Atar Lev; Amos J. Simon; Olaf Groß; Daniel Kotlarz

[Gastroenterology](#). 2018 Sep 26. pii: S0016-5085(18)35036-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.041. [Epub ahead of print]

Caspase-8 ist ein Schlüsselmolekül bei der Regulation von Zelltodreaktionen und übernimmt wichtige Funktionen bei der Vermittlung von Entzündungsreaktionen sowie der zellulären und angeborenen Immunität. Die bekannten vielfältigen Funktionen von Caspase-8 haben jedoch in der Medizin und Biologie bisher große Kontroversen aufgeworfen und die Rolle dieses Gens in Bezug auf Krankheiten blieb bisher sehr vage.

In der veröffentlichten Studie ist es den Autoren gelungen, drei unabhängige Patienten mit therapierefraktären, frühkindlichen Verlaufsformen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und biallelischen Mutationen im Caspase-8-Gen zu beschreiben. Der Krankheitsverlauf der Patienten war durch Gedeihstörungen, Diarrhoen, perianale Erkrankungen (Abszesse, Fisteln) und Degenerationen der intestinalen Epithelbarriere gekennzeichnet. Darüber hinaus zeigten alle Patienten eine erhöhte bakterielle und virale Infektneigung.

Die Autoren konnten zeigen, dass ein Verlust von Caspase-8 mit einer eingeschränkten Differenzierung, Proliferation und Aktivierung von T- und B-Zellen einhergeht. Des Weiteren konnte ein Defekt der angeborenen Immunabwehr nachgewiesen werden, da Patienten-abgeleitete Monozyten und heterologe Caspase-8-defiziente Makrophagen-ähnliche Zelllinien eine veränderte Inflammation-Aktivierung einhergehend mit einer erhöhten Ausschüttung des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β als Antwort auf LPS-Stimulation aufwiesen. Neben der gestörten adaptiven und angeborenen Immunantwort konnten auch intrinsische Defekte der intestinalen Epithelzellen detektiert werden. Unter Verwendung von intestinalen 3D Organoidkulturen des Patienten und genetisch modifizierten Caspase-8-defizienten Kolonkarzinomzellen konnte ein defekter Zelltodmechanismus und eine erhöhte Nekroptoserate als Antwort auf eine Stimulation mit TRAIL nachgewiesen werden.

Die publizierte Studie über Kinder mit schweren Verlaufsformen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bietet erste Einblicke in die unabdingliche/essentielle Rolle von Caspase-8 in der Regulation intestinaler Entzündungsreaktionen und der Integrität der intestinalen Epithelbarriere. Das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen stellt die Basis für die Entwicklung zukünftiger personalisierter Therapien dar.

Kommentar von: Anna Lehle, anna.lehle@med.uni-muenchen.de

Paper of the month, October 2018

Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients with Inherited Caspase-8 Deficiency

Anna S. Lehle; Henner F. Farin; Benjamin Marquardt; Birgitta E. Michels; Thomas Magg; Yue Li; Yanshan Liu; Maryam Ghalandary; Katja Lammens; Sebastian Hollizeck; Meino Rohlf; Fabian Hauck; Raffaele Conca; Christoph Walz; Batia Weiss; Atar Lev; Amos J. Simon; Olaf Groß; Daniel Kotlarz

[Gastroenterology](#). 2018 Sep 26. pii: S0016-5085(18)35036-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.041. [Epub ahead of print]

Caspase-8 is well known for its essential role in mediating programmed cell death but has also emerging functions in controlling inflammation and immunity. The pleiotropic functions of CASP8 in medicine and biology have evoked great controversies and its role for human disease remains elusive.

Here, the authors showed for the first time that homozygous missense mutations in Caspase-8 can cause very-early onset inflammatory disease (VEO-IBD). The patients presented with failure to thrive, diarrhea, perianal disease, and discontinuous severe structuring and fistulizing proctocolitis with deep ulcerations and epithelial degeneration. Furthermore, all patients suffered from increased susceptibility to bacterial and viral infections.

Detailed immune workup demonstrated that Caspase-8 deficiency is associated with impaired T and B cell maturation, proliferation, and/or activation. Patient's monocytes and heterologous Caspase-8-deficient macrophages showed an altered inflammasome activity with increased IL-1 β secretion upon LPS stimulation. In addition to innate and adaptive immune dysfunction, patient-derived intestinal 3D organoids and genetically engineered CASP8-deficient coloncarcinoma cell lines exhibited defective cell death responses, as indicated by abrogated TRAIL-induced apoptosis and increased necroptosis.

Taken together, the study provides first evidence for the critical role of CASP8 in controlling human intestinal inflammation and epithelial barrier integrity in children with VEO-IBD. The understanding of underlying pathomechanisms provides the basis for future developments for personalized therapies.

Comment by: Anna Lehle, anna.lehle@med.uni-muenchen.de