

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – GAIN

Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice

Nature Genetics 2021; 53(4):500-510 [PubMed-Link](#)

Lin Wang, Dominik Aschenbrenner, Zhiyang Zeng, Xiya Cao, Daniel Mayr, Meera Mehta, Melania Capitani, Neil Warner, Jie Pan, Liren Wang, Qi Li, Tao Zuo, Sarit Cohen-Kedar, Jiawei Lu, Rico Chandra Ardy, Daniel J Mulder, Dilan Dissanayake, Kaiyue Peng, Zhiheng Huang, Xiaoqin Li, Yuesheng Wang, Xiaobing Wang, Shuchao Li, Samuel Bullers, Anís N Gammage, Klaus Warnatz, Ana-Iris Schiefer, Gergely Krivan, Vera Goda, Walter H A Kahr, Mathieu Lemaire, Genomics England Research Consortium; Chien-Yi Lu, Iram Siddiqui, Michael G Surette, Daniel Kotlarz, Karin R Engelhardt, Helen R Griffin, Robert Rottapel, Hélène Decaluwe, Ronald M Laxer, Michele Proietti, Sophie Hambleton, Suzanne Elcombe, Cong-Hui Guo, Bodo Grimbacher, Iris Dotan, Siew C Ng, Spencer A Freeman, Scott B Snapper, Christoph Klein, Kaan Boztug, Ying Huang, Dali Li, Holm H Uhlig, Aleixo M Muise

Ein detailliertes Verständnis der Pathogenese von Inflammation und Autoimmunität eröffnet Optionen für die Entwicklung von neuen gezielten Therapieoptionen. Monogenetische Erkrankung haben wichtige Einsichten in die gestörte Selektion, Regulation, Aktivierung und überleben von Lymphozyten als essentielle Bausteine des adaptiven Immunsystems ergeben. In der Publikation von Wang et al wurden zum ersten Mal monoallelische Gain-of-function missense Mutationen in SYK, einer zentralen Kinase in verschiedenen Signalwegen v.a. der B aber auch anderer Zellen, als Ursache einer Multiorgan-inflammatorischen Erkrankung in sechs Patienten von fünf Familien beschrieben. Die Krankheit manifestierte sich zum Teil bereits sehr früh als Kolitis, Arthritis oder Dermatitis. Die berichteten Mutationen sind mit einer vermehrten Autophosphorylierung von SYK und einer sekundären Expansion von CD8 Effektor/Gedächtnis und TH1 und Th17 CD4 Gedächtniszellen verbunden, die zu der inflammatorischen Erkrankung beitragen. Ein Mausmodell der Erkrankung konnte nicht nur das klinische Bild rekapitulieren, sondern zeigte auch die gezielte Therapie mit SYK Inhibitoren als potentielle Therapie auf.

Zusammenfassend, spezifische monoallelische SYK Mutationen führen zu einer erhöhten Autophosphorylierung des Moleküls, die in Patienten mit einer gestörten humoralen Immunität und einer systemischen Inflammation vieler Organe verbunden sind, die potentiell mit SYK Inhibitoren therapiert werden kann. Interessanterweise wurde auch in nicht monogenetisch definierten autoimmunen/inflammatorischen Systemerkrankungen wie systemischen Lupus erythematoses oder dem Variablen Immundefekt überaktives SYK beschrieben (Keller et al J Immunol 2017 Vol. 198 Issue 11 Pages 4285-4292), so dass die Befunde voraussichtlich von breiterer Relevanz sind. Das German Autoimmune Network (GAIN) wurde gegründet, um Prinzipien von seltenen monogenetischen Autoimmunerkrankungen zu identifizieren und in das Verständnis und die Therapie von häufigeren Autoimmunerkrankungen zu übertragen.

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – GAIN

Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice

Nature Genetics 2021; 53(4):500-510 [PubMed-Link](#)

Lin Wang, Dominik Aschenbrenner, Zhiyang Zeng, Xiya Cao, Daniel Mayr, Meera Mehta, Melania Capitani, Neil Warner, Jie Pan, Liren Wang, Qi Li, Tao Zuo, Sarit Cohen-Kedar, Jiawei Lu, Rico Chandra Ardy, Daniel J Mulder, Dilan Dissanayake, Kaiyue Peng, Zhiheng Huang, Xiaoqin Li, Yuesheng Wang, Xiaobing Wang, Shuchao Li, Samuel Bullers, Anís N Gammage, Klaus Warnatz, Ana-Iris Schiefer, Gergely Krivan, Vera Goda, Walter H A Kahr, Mathieu Lemaire, Genomics England Research Consortium; Chien-Yi Lu, Iram Siddiqui, Michael G Surette, Daniel Kotlarz, Karin R Engelhardt, Helen R Griffin, Robert Rottapel, H el ene Decaluwe, Ronald M Laxer, Michele Proietti, Sophie Hambleton, Suzanne Elcombe, Cong-Hui Guo, Bodo Grimbacher, Iris Dotan, Siew C Ng, Spencer A Freeman, Scott B Snapper, Christoph Klein, Kaan Boztug, Ying Huang, Dali Li, Holm H Uhlig, Aleixo M Muise

A detailed understanding of the pathogenesis of inflammation and autoimmunity provide substantial clues for the development of targeted therapies. Monogenic disorders have provided molecular insights into defects in selection, regulation, activation and survival of lymphocytes as the essential actors of the adaptive immune system. In the publication by Wang et al. monoallelic gain-of-function SYK missense variants were described as the cause of a partly early-onset multiorgan inflammatory disease incl. colitis, arthritis and dermatitis, hypogammaglobulinemia and increased infection rate in six patients from five families. All identified mutations were associated with an increased autophosphorylation of SYK and secondary to an expansion of CD8 memory/effector and TH1 and TH17 memory CD4 T cells mediating inflammatory disease. A mouse model of the disease not only corroborated the clinical findings in humans but also suggests the targeted treatment with SYK inhibitors as a potential treatment option.

In summary, specific monoallelic mutations of SYK leading to increased autophosphorylation are associated with an impaired humoral immunity and increased multiorgan-inflammatory disease which can potentially treated by SYK inhibitors. Interestingly, overactive SYK has also been seen in patients with autoimmune/inflammatory disorders like systemic lupus erythematosus and common variable immunodeficiency extending the finding into non-monogenetically defined autoimmune disorders (Keller et al J Immunol 2017 Vol. 198 Issue 11 Pages 4285-4292). The German Autoimmune Network (GAIN) is aiming to identify and translate principles identified in rare monogenic disorders into the understanding and therapy of more common autoimmune disorders.

Author: Prof. Dr. med. Klaus Warnatz, Universitätsklinikum Freiburg
Contact: klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de