RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QI/2025 – GAIN

The intestinal microbiome and metabolome discern disease severity in cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 deficiency

Microbiome. 2025 Feb 11. *>>Pubmed-Link<<*

Prabha Chandrasekaran, Máté Krausz, Yu Han, Noriko Mitsuiki, Annemarie Gabrysch, Christina Nöltner, Michele Proietti, Theo Heller, Caroline Grou, Virginie Calderon, Poorani Subramanian, Drew R Jones, Yik Siu, Clayton Deming, Sean Conlan, Steven M Holland, Julia A Segre, Gulbu Uzel, Bodo Grimbacher, Emilia Liana Falcone

---

CTLA4-Defizienz ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung, die dazu führt, dass das Immunsystem das körpereigene Gewebe angreift. Dies verursacht Entzündungen in mehreren Organen, einschließlich des Magen-Darm-Trakts. Diese Studie ergab, dass Menschen mit CTLA4-Defizienz eine veränderte Zusammensetzung der Darmbakterien (Mikrobiom) im Vergleich zu gesunden Personen aufweisen.

Stuhlproben wurden von Patient:innen in zwei medizinischen Zentren gesammelt – einem in den USA (National Institutes of Health, NIH) und einem in Deutschland (Centrum für Chronische Immundefizienz, CCI, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg). Die Bakterien in den Stuhlproben wurden mithilfe von DNA-Sequenzierungstechnologie analysiert; zudem wurden die von diesen Bakterien produzierten chemischen Verbindungen untersucht (Metabolomik).

Die Studie zeigte, dass zwei spezifische Bakteriengattungen, Veillonella und Streptococcus, bei Patient:innen mit CTLA4-Defizienz durchweg in höheren Mengen gefunden wurden. Noch wichtiger ist jedoch, dass bei Patient:innen mit schwerer Erkrankung im Vergleich zu solchen mit milderen Symptomen unterschiedliche Mikrobiom- und Metabolom-Signaturen festgestellt wurden. Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse spezifisch für die CTLA4-Defizienz sind, wurden sie mit Proben von Patient:innen mit einer anderen Immunkrankheit, der CVID (variabler Immundefekt, common variable immunodeficiency), verglichen. Die beiden Bakteriengattungen behielten ihre Spezifität als Biomarker für die CTLA4-Defizienz bei.

Diese Untersuchung ist bedeutsam, da der Schweregrad der CTLA4-Defizienz stark variieren kann – selbst innerhalb von Familien mit derselben genetischen Mutation. Die Studie zeigt auch, dass sich bei Patient:innen, die mit immunregulierenden Medikamenten (Sirolimus und Abatacept) behandelt werden, die Zusammensetzung ihrer Darmbakterien verbessert. Dies deutet darauf hin, dass die Überwachung der Darmbakterien dabei helfen könnte, den Erfolg der Behandlung zu verfolgen.

Die Studie öffnet die Tür für weitere Forschungen, die dazu beitragen könnten, bessere Wege zur Behandlung der CTLA4-Defizienz zu finden, einschließlich der Verwendung von Probiotika oder der Transplantation der fäkalen Mikrobiota.

Autoren: Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Máté Krausz
Kontakt: bodo.grimbacher@uniklinik-freiburg.de, mate.krausz@uniklinik-freiburg.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QI/2025 – GAIN

The intestinal microbiome and metabolome discern disease severity in cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 deficiency

Microbiome. 2025 Feb 11. *>>Pubmed-Link<<*

Prabha Chandrasekaran, Máté Krausz, Yu Han, Noriko Mitsuiki, Annemarie Gabrysch, Christina Nöltner, Michele Proietti, Theo Heller, Caroline Grou, Virginie Calderon, Poorani Subramanian, Drew R Jones, Yik Siu, Clayton Deming, Sean Conlan, Steven M Holland, Julia A Segre, Gulbu Uzel, Bodo Grimbacher, Emilia Liana Falcone

---

CTLA4 deficiency is a rare genetic disorder that causes the immune system to attack the body's own tissues, leading to inflammation in multiple organs, including the intestines. This study discovered that people with CTLA4 deficiency have a different gut bacteria composition (microbiome) compared to healthy individuals.

Stool samples were collected from patients at two medical centers-one in the United States (National Institutes of Health, NIH) and one in Germany (Center for Chronic Immunodeficiency, CCI, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg). Bacteria in the stool samples were analyzed using DNA sequencing technology, and the chemical compounds produced by these bacteria were studied as well (metabolomics).

The study showed that two specific genera of bacteria, called Veillonella and Streptococcus, were consistently found in higher amounts in patients with CTLA4 deficiency. Even more importantly, distinct microbiome and metabolomic signatures were identified in patients with severe disease compared to those with milder symptoms.

To ensure the findings were specific to CTLA4 deficiency, the results were compared to samples from patients with another immune disorder called common variable immunodeficiency (CVID); the two genera of bacteria retained their specificity as biomarkers for CTLA4 deficiency.

This research is significant because CTLA4 deficiency varies greatly in severity-even among family members with the same genetic mutation. The study also shows that patients treated with immune-regulating medications (sirolimus and abatacept) present improvements in their gut bacteria composition. This suggests that monitoring gut bacteria could help track how well treatments are working.

The study opens the door to further research that may help identify better ways to treat CTLA4 deficiency, including the use of probiotics or fecal microbiota transplantation.

Authors: Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Máté Krausz
Contact: bodo.grimbacher@uniklinik-freiburg.de, mate.krausz@uniklinik-freiburg.de