

# T-celler och CTLA-4

Jan Ernerudh

Klinisk Immunologi och  
Transfusionsmedicin  
Universitetssjukhuset  
Linköping



Institutionen för klinisk och  
experimentell medicin (IKE)  
Linköpings Universitet



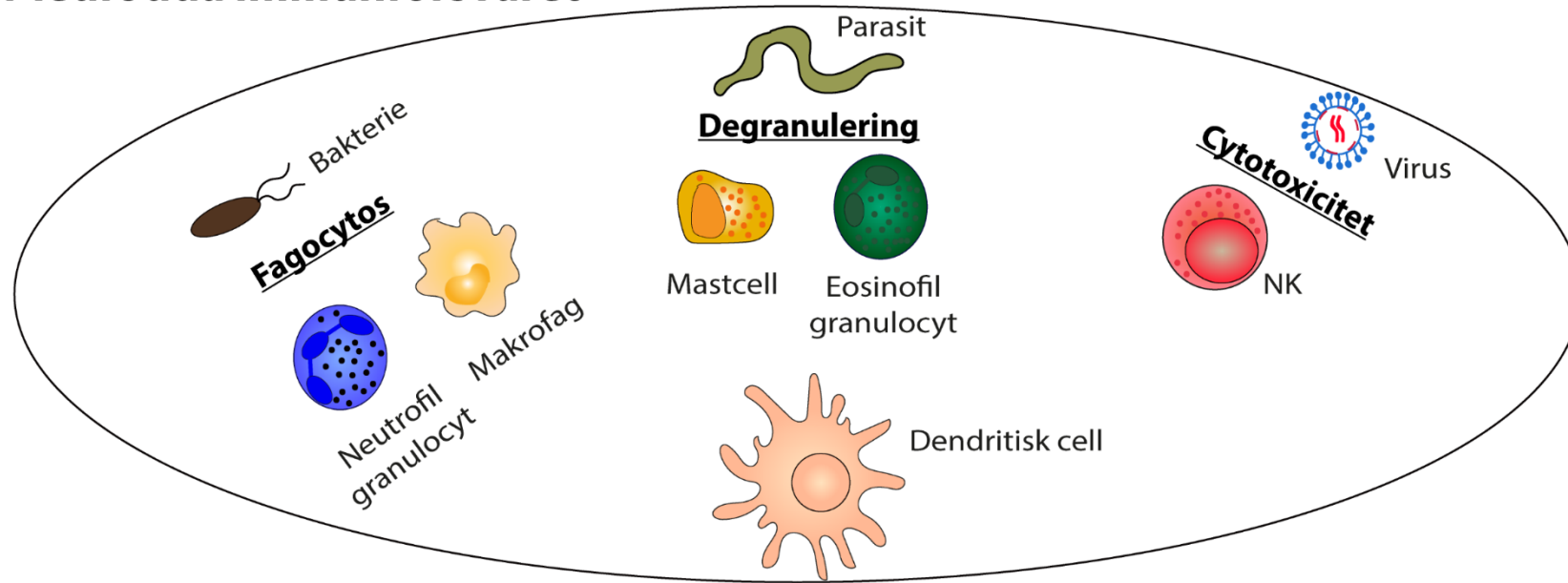
# Tymus ej perfekt

- Autoreaktiva T-celler (och B-celler) finns hos alla

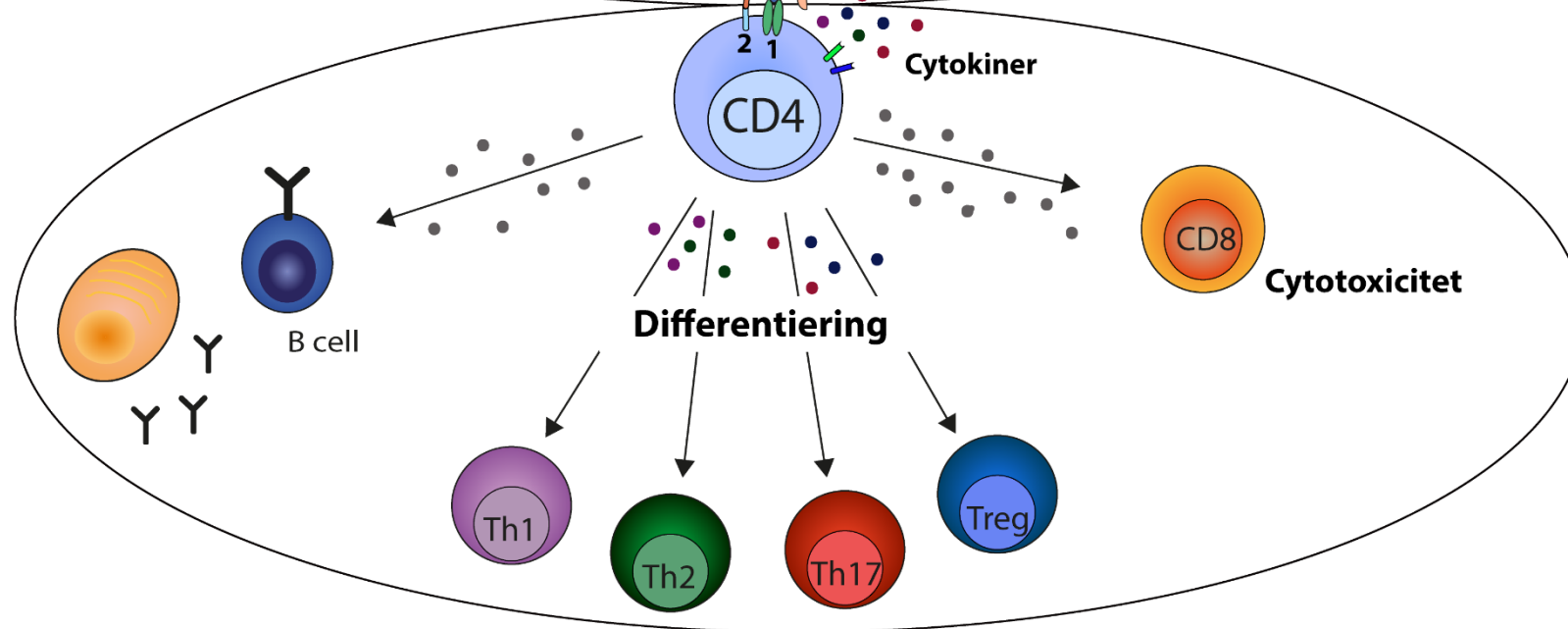
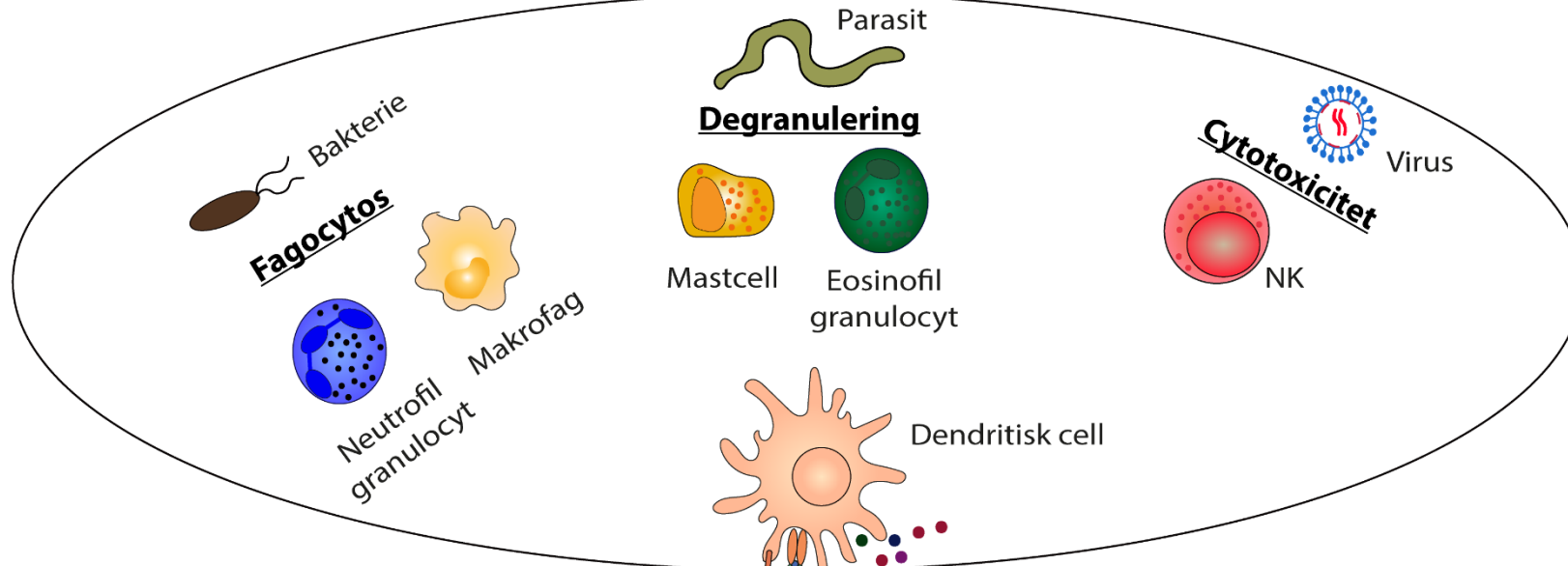
## Mekanismer

- Förhindra aktivering av auto-reaktiva T-celler; anergi
- Regulatoriska T-celler (Treg);
  - Hämma aktivering
  - Stänga av normala immunsva
- Immunologisk kontrollstation “Checkpoint of immunity”
- **CTLA-4** (och PD-1)

# Medfödda immunförsvaret



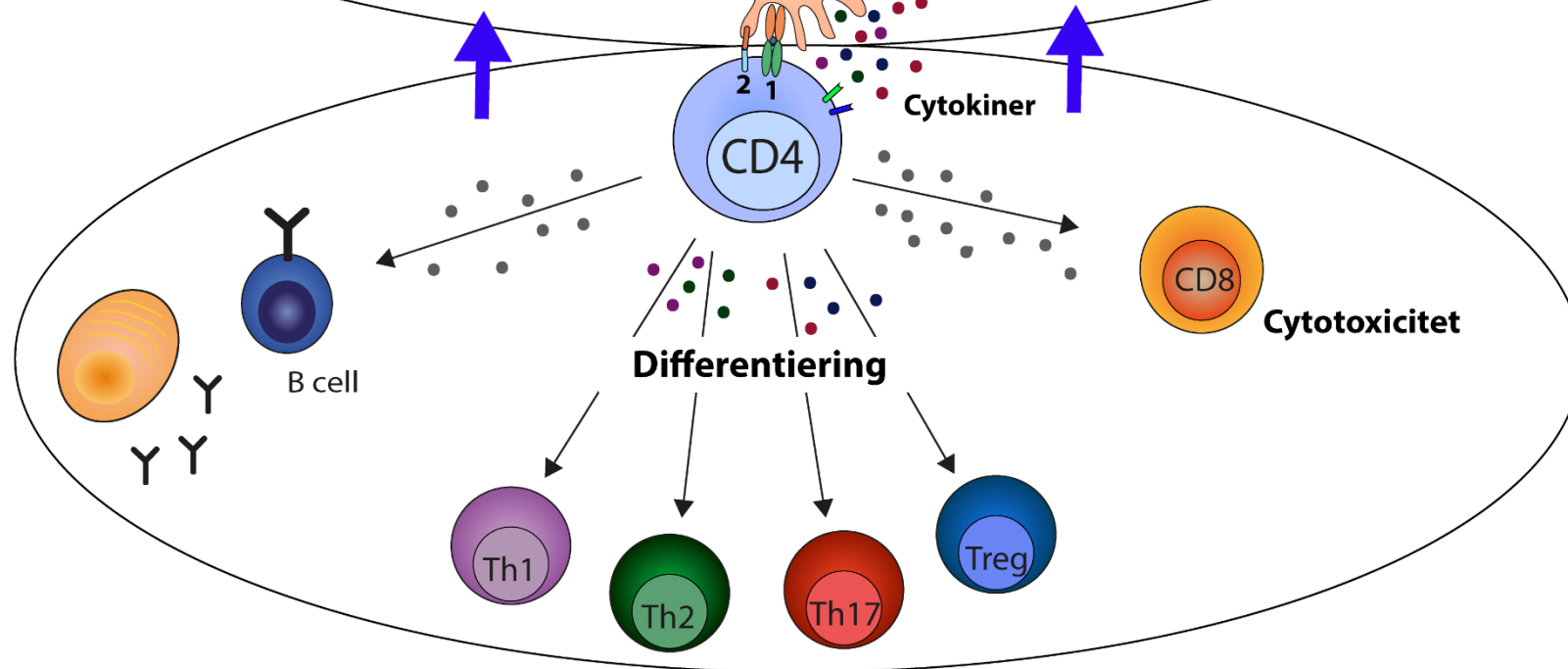
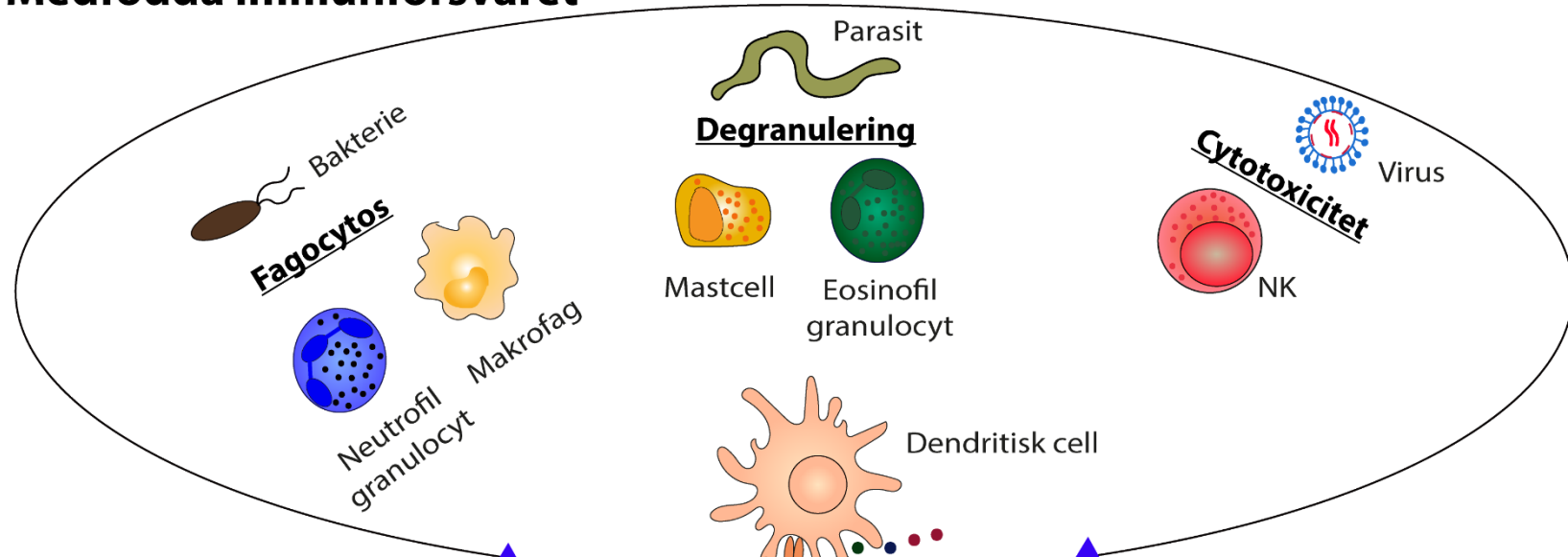
# Medfödda immunförsvaret



# Adaptiva immunförsvaret

Av Sandra Hellberg

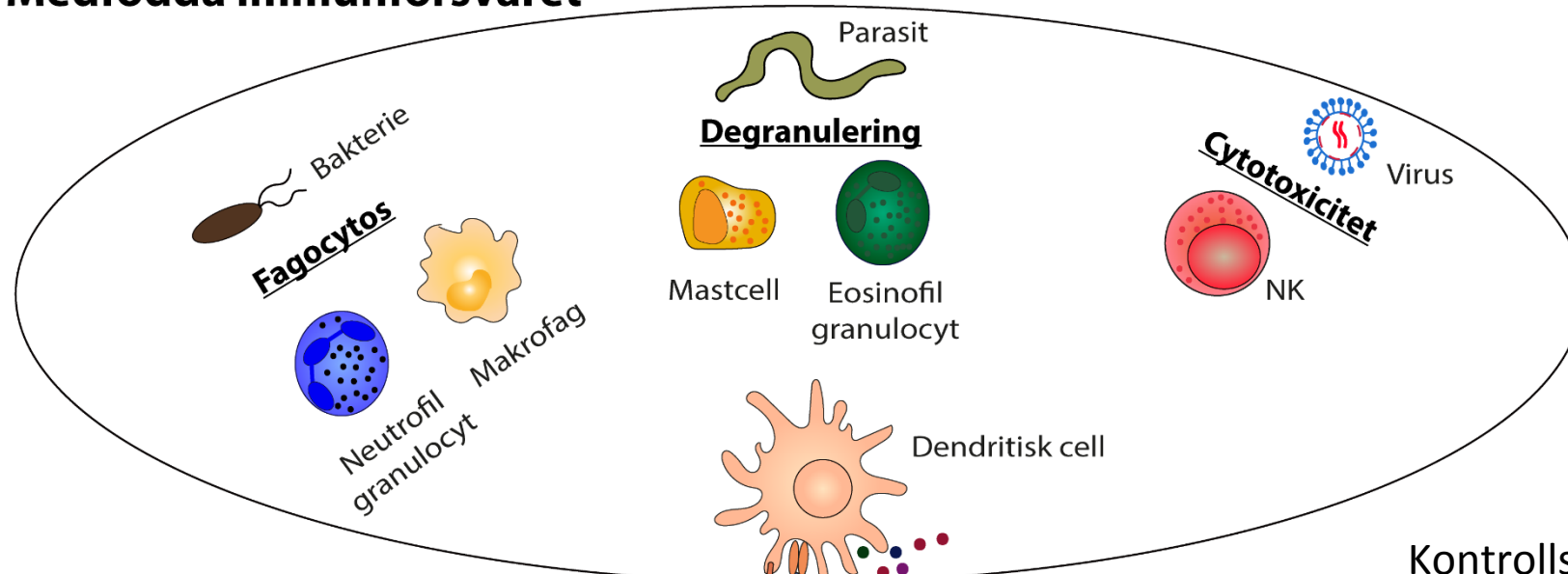
# Medfödda immunförsvaret



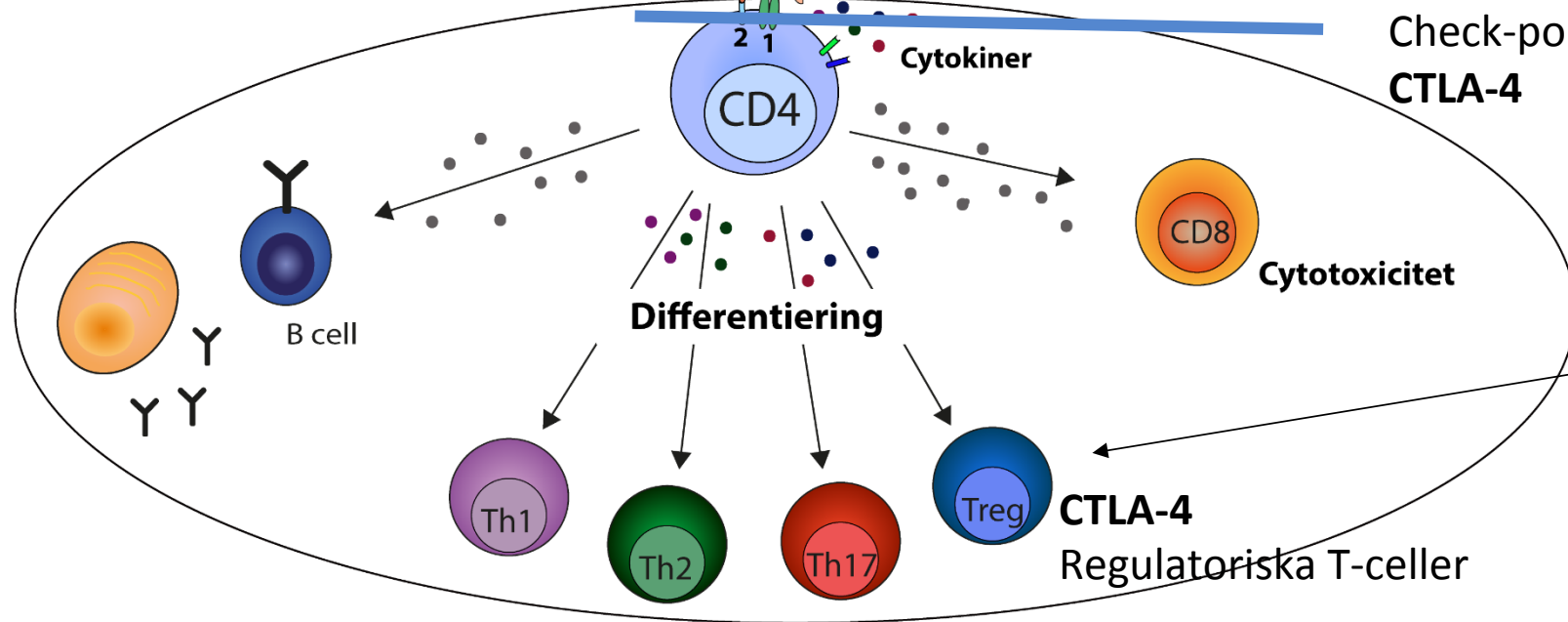
## Adaptiva immunförsvaret

Av Sandra Hellberg

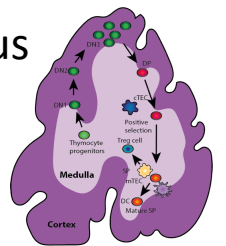
# Medfödda immunförsvaret



Kontrollstation  
Check-point of immunity  
**CTLA-4**



Tymus



# Adaptiva immunförsvaret

Av Sandra Hellberg

# Immunologisk kontrollstation “Checkpoint of immunity”

## Cancer, autoimmunitet, immunbrist

### Blockera CTLA-4 och PD-1

Ta bort bromsen = gas  
Aktivering av T-celler  
Anti-tumör respons  
Cancerbehandling

### CTLA-4 agonist

Bromsa  
Behandla autoimmunitet/RA  
Abatacept (Orencia)

CTLA-4  
Ipililumab

PD-1  
Pembrolizumab  
Nivolumab

Spekulativt  
Behandla kroniska  
infektioner?

Motverka immunsystemets  
åldrande?

Biverkning

Autoimmunitet

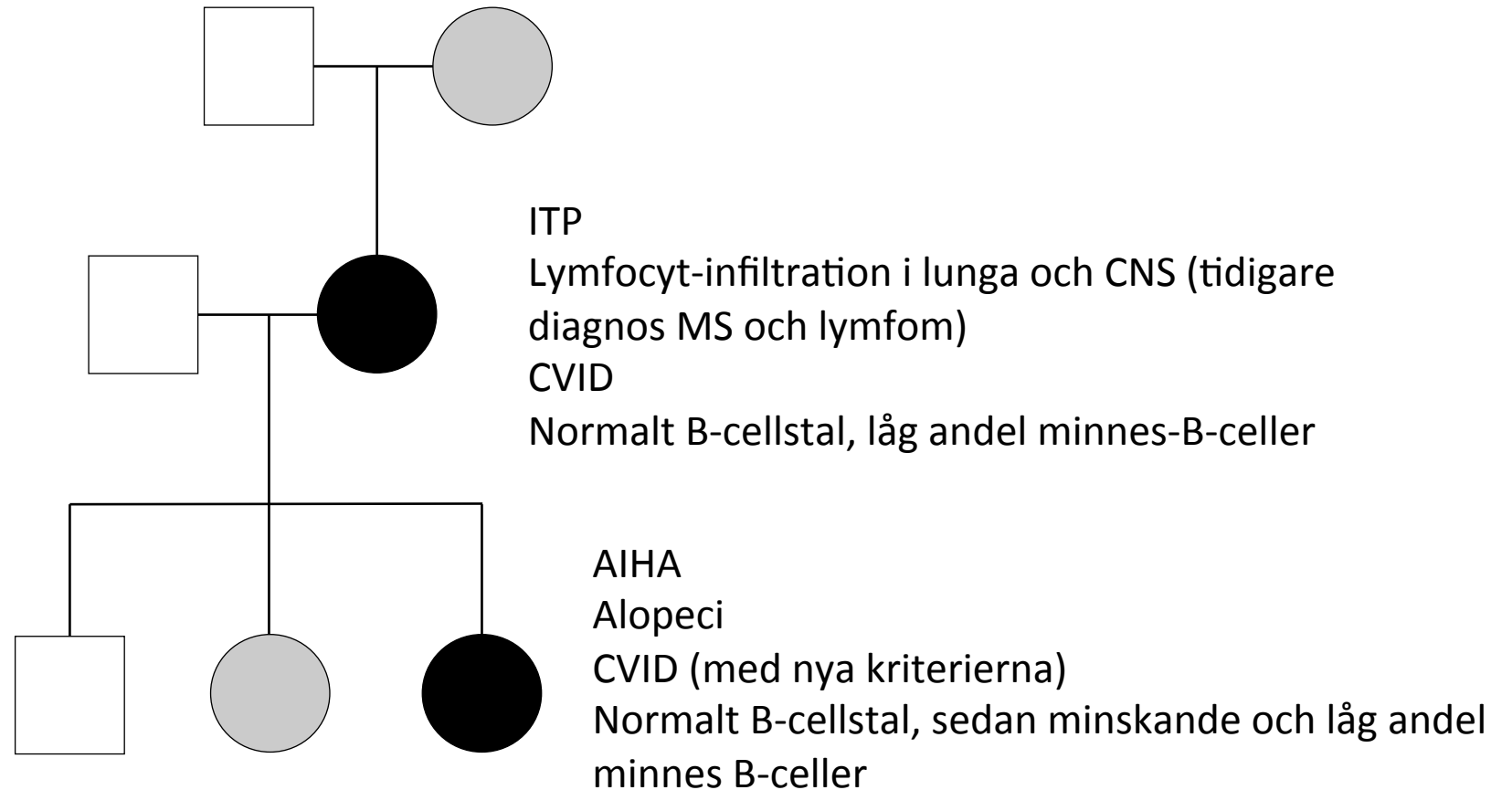
### Dysfunktion av CTLA-4

**Autoimmunitet**

**Lymfoproliferation**

**Immunbrist/CVID**

## Pedigree of family with heterozygous CTLA-4 deficiency c.223>T





Genetisk diagnos  
Exom-sekvensering  
KS

c.223C>T



IMMUNODEFICIENCY

Science Sep 2014

## Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*

Hye Sun Kuehn,<sup>1\*</sup> Weiming Ouyang,<sup>2\*</sup> Bernice Lo,<sup>3,4\*</sup> Elissa K. Deenick,<sup>5,6</sup> Julie E. Niemela,<sup>1</sup> Danielle T. Avery,<sup>5</sup> Jean-Nicolas Schickel,<sup>7</sup> Dat Q. Tran,<sup>8</sup> Jennifer Stoddard,<sup>1</sup> Yu Zhang,<sup>4,9</sup> David M. Frucht,<sup>2</sup> Bogdan Dumitriu,<sup>10</sup> Phillip Scheinberg,<sup>10</sup> Les R. Folio,<sup>11</sup> Cathleen A. Frein,<sup>12</sup> Susan Price,<sup>3,4</sup> Christopher Koh,<sup>13</sup> Theo Heller,<sup>13</sup> Christine M. Seroogy,<sup>14</sup> Anna Huttenlocher,<sup>14,15</sup> V. Koneti Rao,<sup>3,4</sup> Helen C. Su,<sup>4,9</sup> David Kleiner,<sup>16</sup> Luigi D. Notarangelo,<sup>17</sup> Yajesh Rampertaap,<sup>18</sup> Kenneth N. Olivier,<sup>18</sup> Joshua McElwee,<sup>19</sup> Jason Hughes,<sup>19</sup> Stefania Pittaluga,<sup>16</sup> Joao B. Oliveira,<sup>20</sup> Eric Meffre,<sup>7</sup> Thomas A. Fleisher,<sup>1†</sup> Steven M. Holland,<sup>4,18</sup> Michael J. Lenardo,<sup>3,4†</sup> Stuart G. Tangye,<sup>5,6</sup> Gulbu Uzel<sup>18†</sup>

ARTICLES

nature  
medicine

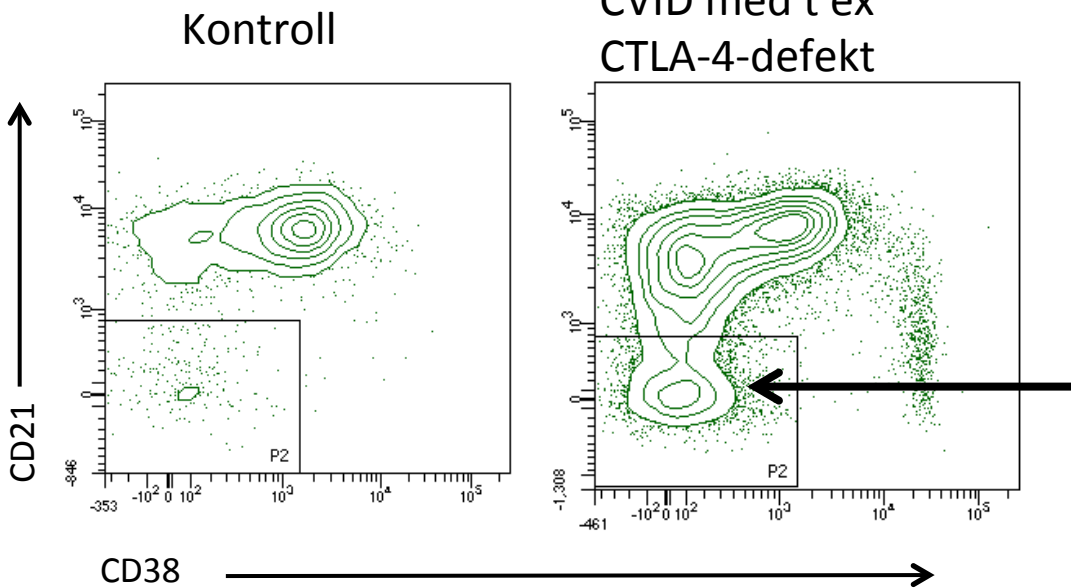
December 2014

## Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations

Desirée Schubert<sup>1,2,15</sup>, Claudia Bode<sup>1,15</sup>, Rupert Kenefeck<sup>3,15</sup>, Tie Zheng Hou<sup>3,15</sup>, James B Wing<sup>4</sup>, Alan Kennedy<sup>3</sup>, Alla Bulashevskaya<sup>1</sup>, Britt-Sabina Petersen<sup>5</sup>, Alejandro A Schäffer<sup>6</sup>, Björn A Grüning<sup>7</sup>, Susanne Unger<sup>1</sup>, Natalie Frede<sup>1</sup>, Ulrich Baumann<sup>8</sup>, Torsten Witte<sup>8</sup>, Reinhold E Schmidt<sup>8</sup>, Gregor Dueckers<sup>9</sup>, Tim Niehues<sup>9</sup>, Suranjith Seneviratne<sup>3</sup>, Maria Kanariou<sup>10</sup>, Carsten Speckmann<sup>1</sup>, Stephan Ehl<sup>1</sup>, Anne Rensing-Ehl<sup>1</sup>, Klaus Warnatz<sup>1</sup>, Mirzokhid Rakhmanov<sup>1</sup>, Robert Thimme<sup>11</sup>, Peter Hasselblatt<sup>11</sup>, Florian Emmerich<sup>12</sup>, Toni Cathomen<sup>1,12</sup>, Rolf Backofen<sup>7</sup>, Paul Fisch<sup>13</sup>, Maximilian Seidl<sup>13</sup>, Annette May<sup>13</sup>, Annette Schmitt-Graeff<sup>13</sup>, Shinji Ikemizu<sup>14</sup>, Ulrich Salzer<sup>1</sup>, Andre Franke<sup>5</sup>, Shimon Sakaguchi<sup>4</sup>, Lucy S K Walker<sup>3,15</sup>, David M Sansom<sup>3,15</sup> & Bodo Grimbacher<sup>1,3,15</sup>

# B-celler

**CD21-low B-celler:**  
**B-celler fenotypas avseende uttryck**  
**av CD21 och CD38**

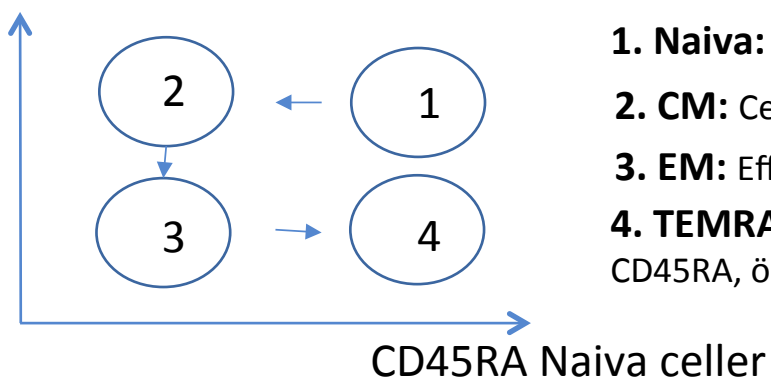


	Fall 1	Fall 2	Frisk bärare
Minnes B	<0,4	<0,5	Normalt
CD21-low	19	18	3 (normalt)
% av B-celler			

Ökad andel B-celler med lågt uttryck  
av CD21 (och CD38)

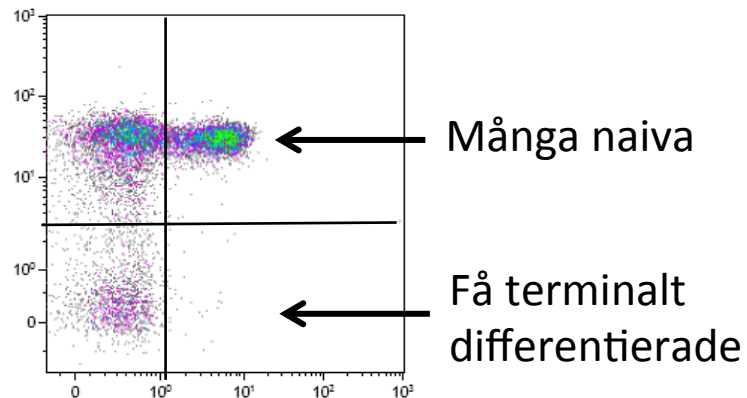
# T-celler, markörer för aktivering/ differentiering

CD62L eller CCR7  
Homing till lymfkörtlar

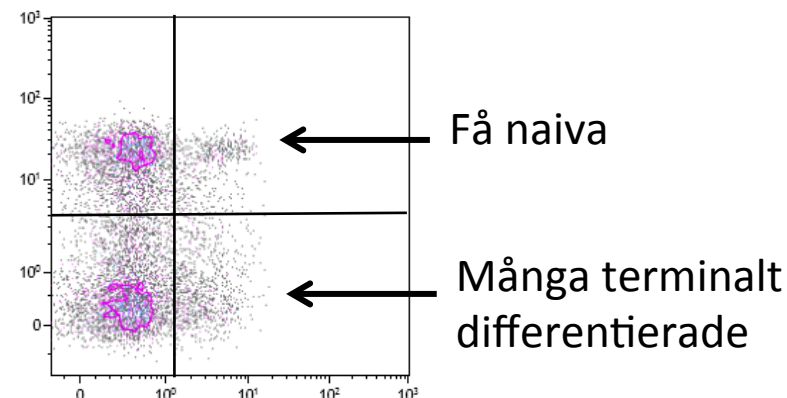


- 1. Naiva:** Uttrycker naiv-markören CD45RA, och homingreceptor för att komma till lymfkörtlar (CCR7,CD62L)
- 2. CM:** Central memory, aktiverade, saknar CD45RA, fortfarande homing till lymfkörtlar
- 3. EM:** Effector memory, aktiverade, ej homing till lymfkörtlar utan infektions/inflammationshärder
- 4. TEMRA:** Terminalt differentierade minnes-celler med CD45RA. I slutstadiet av differentiering återkommer CD45RA, ökad andel vid kronisk infektion/inflammation

Normalt



CVID med t ex  
CTLA-4-defekt

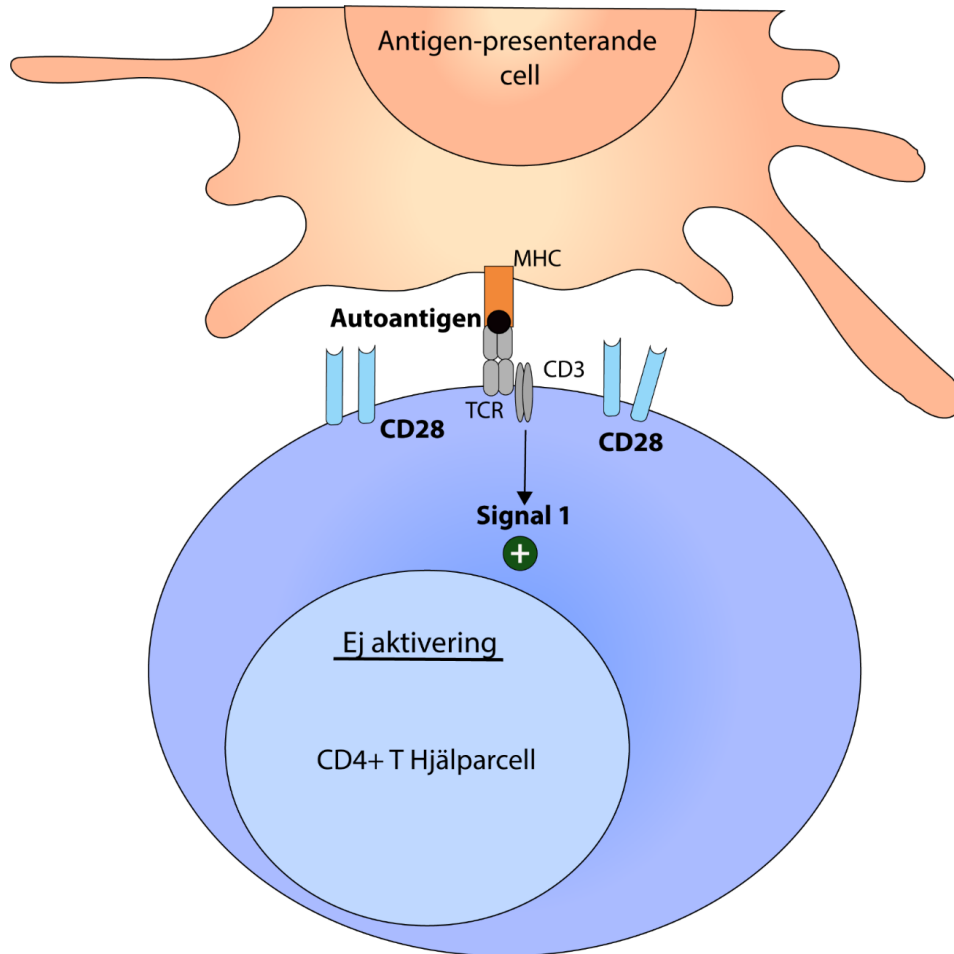


Avvikelse i både subpopulationer av B-celler och T-celler är ospecifika fynd, men vid CVID är de associerade med pågående eller risk för framtida komplikation med immundysreglering

# Aktivering av T-hjälparcell

Antigenpresenterande cell, dendritisk cell

**Normalt:** visar upp autoantigen



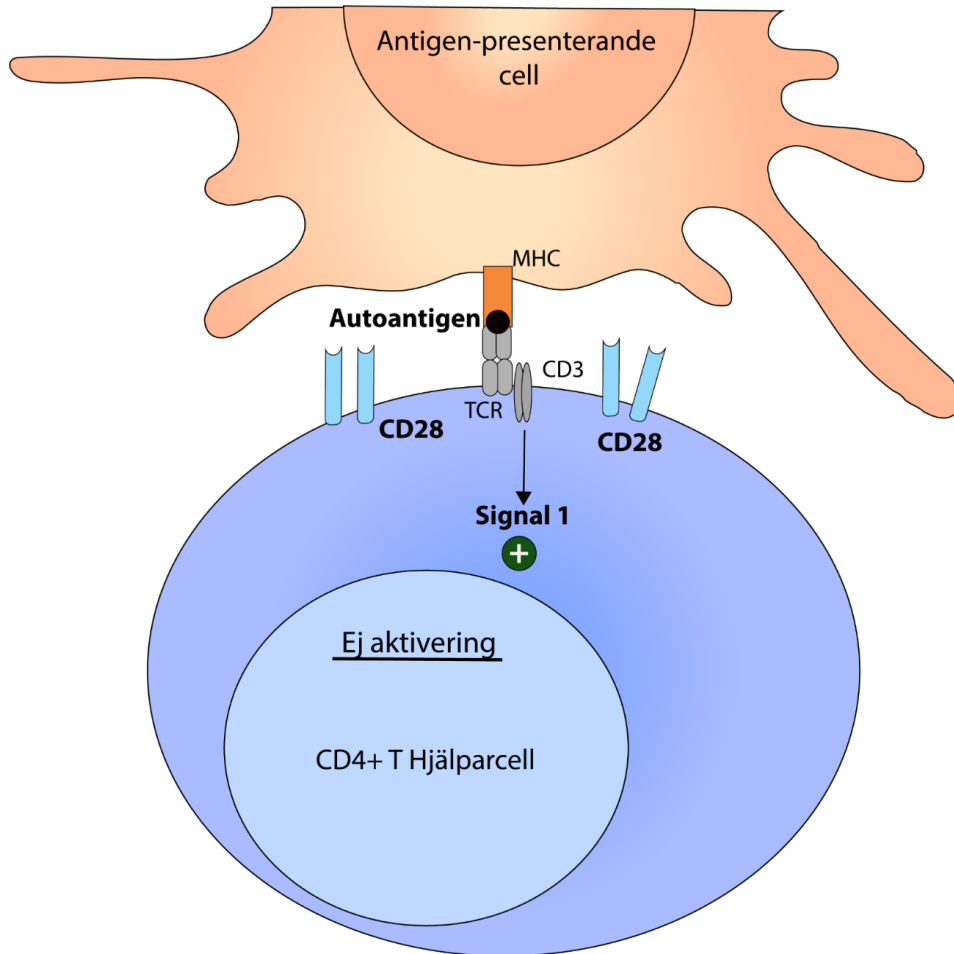
## Signal 1

Antigen presenteras på MHC, binder till T-cellsreceptor (TCR)

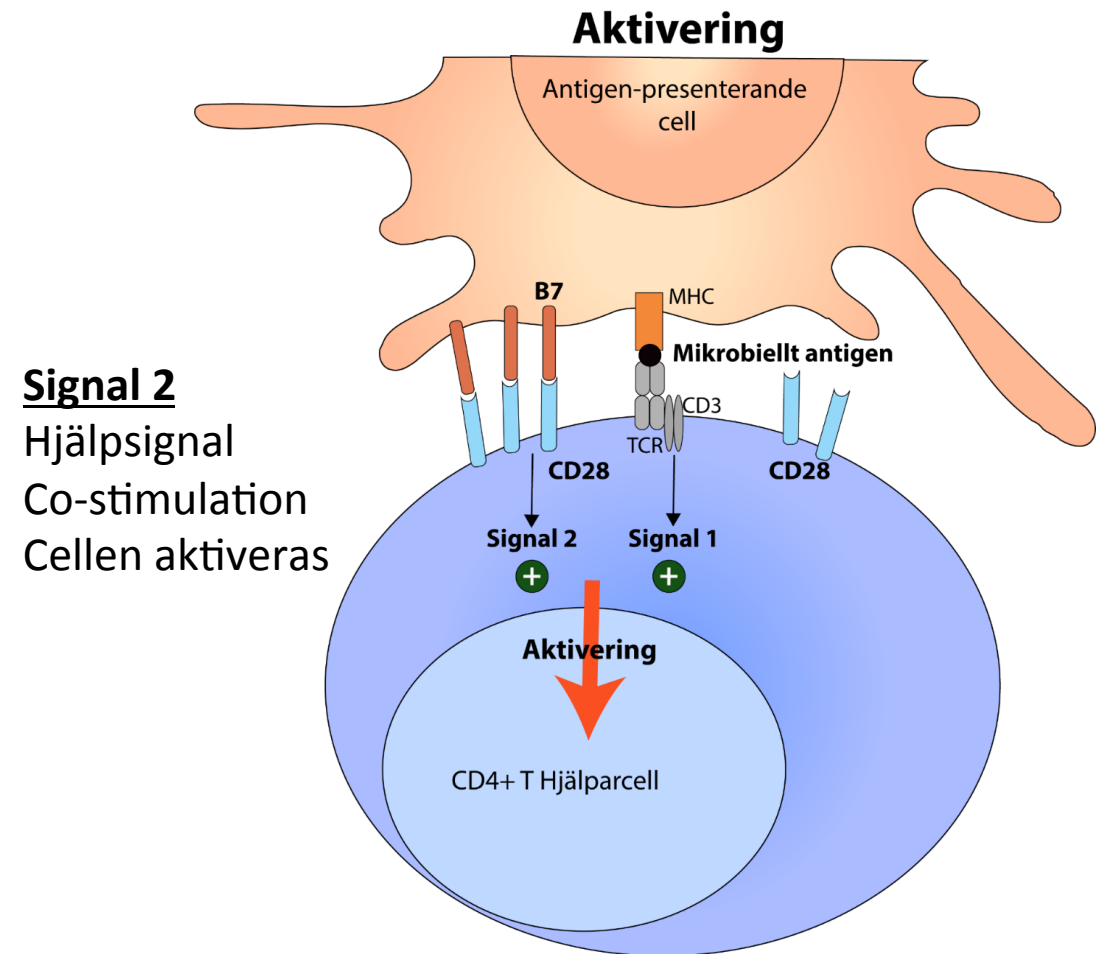
Ej aktivering av T-cellen, inklusive auto-reaktiva T-celler

# Aktivering av T-hjälparcell

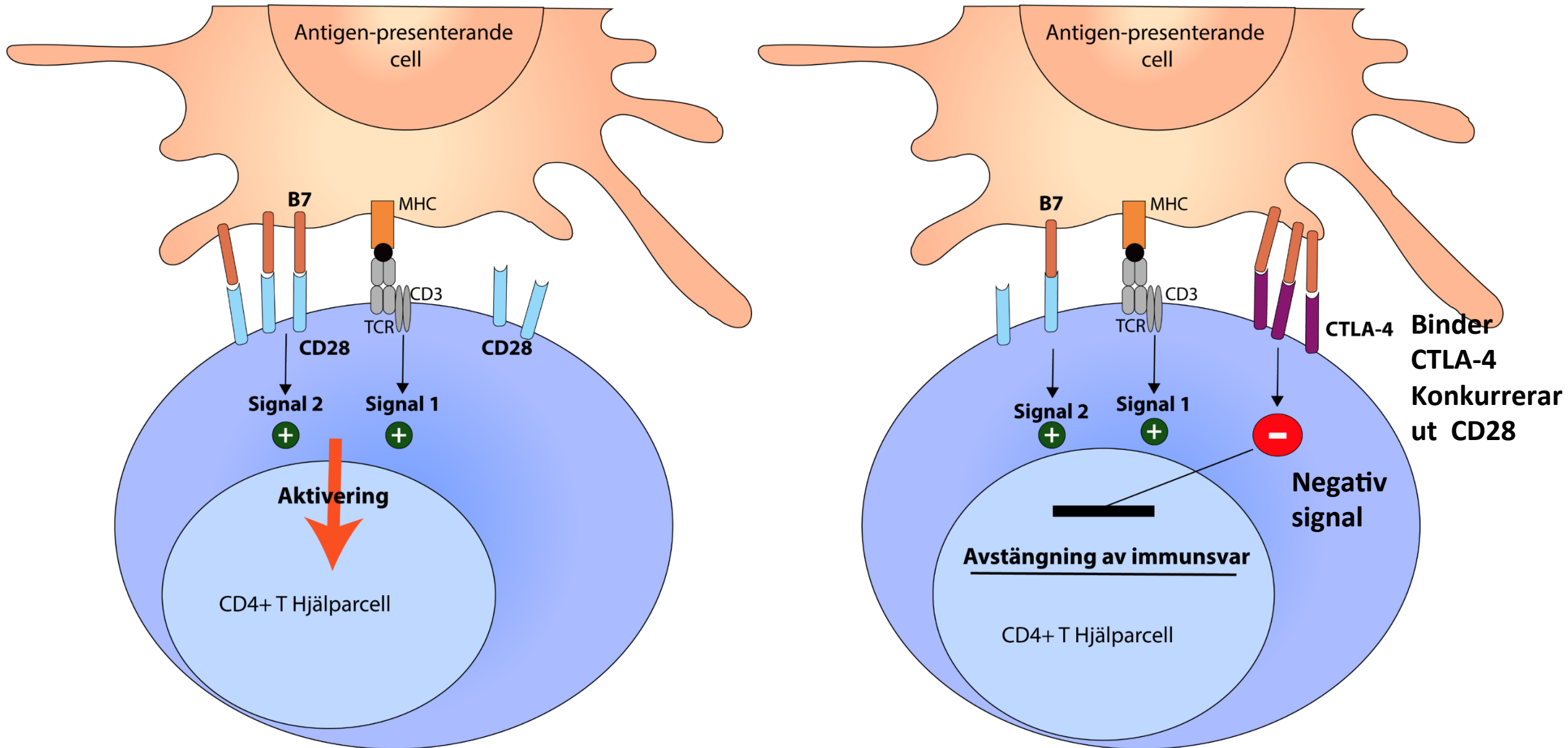
Antigenpresenterande cell, dendritisk cell  
**Normalt:** visar upp autoantigen



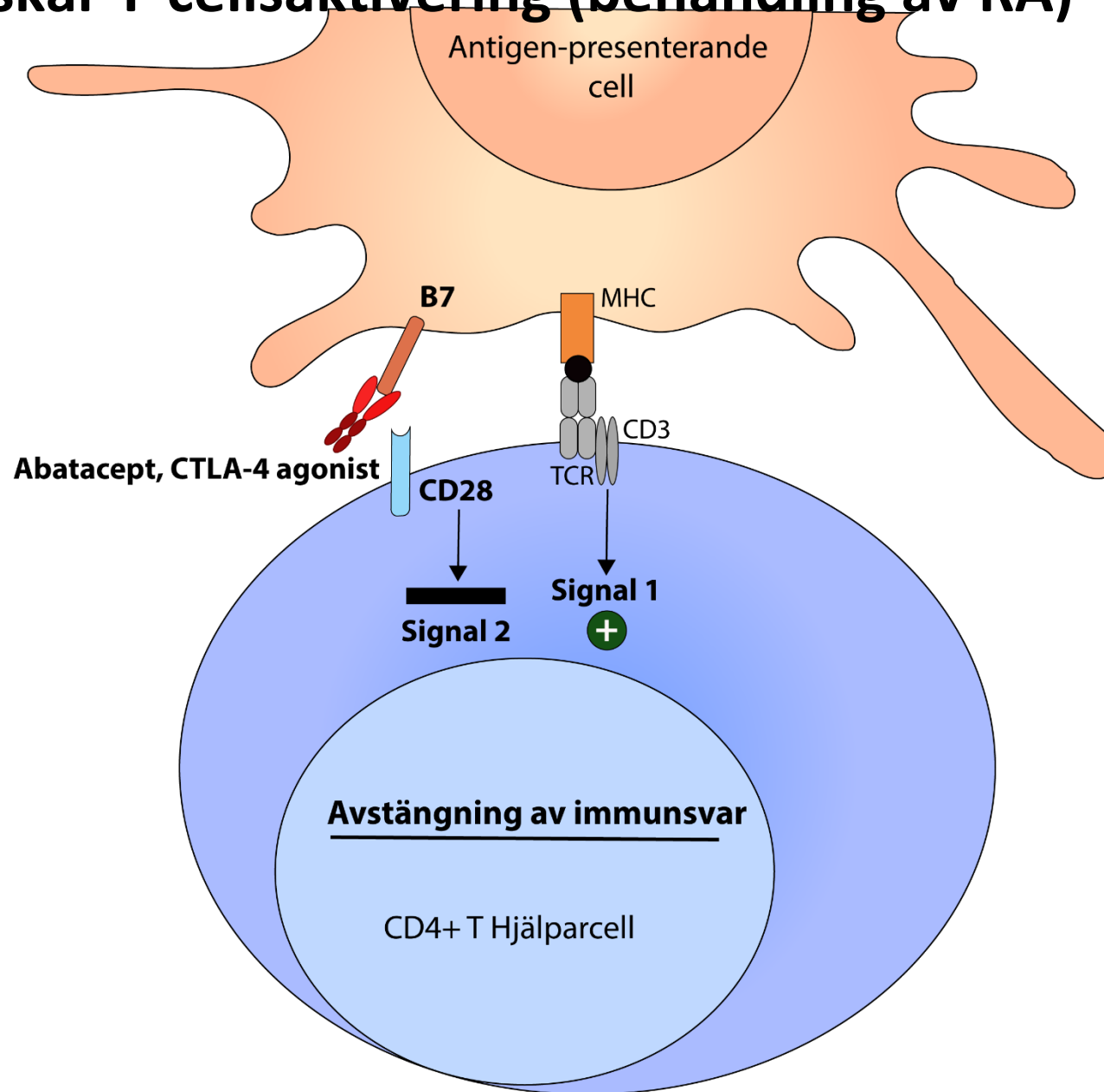
**Mikrob aktiverar** den dendritiska cellen via till exempel Toll-like receptor



# CTLA-4 stänger av aktivering

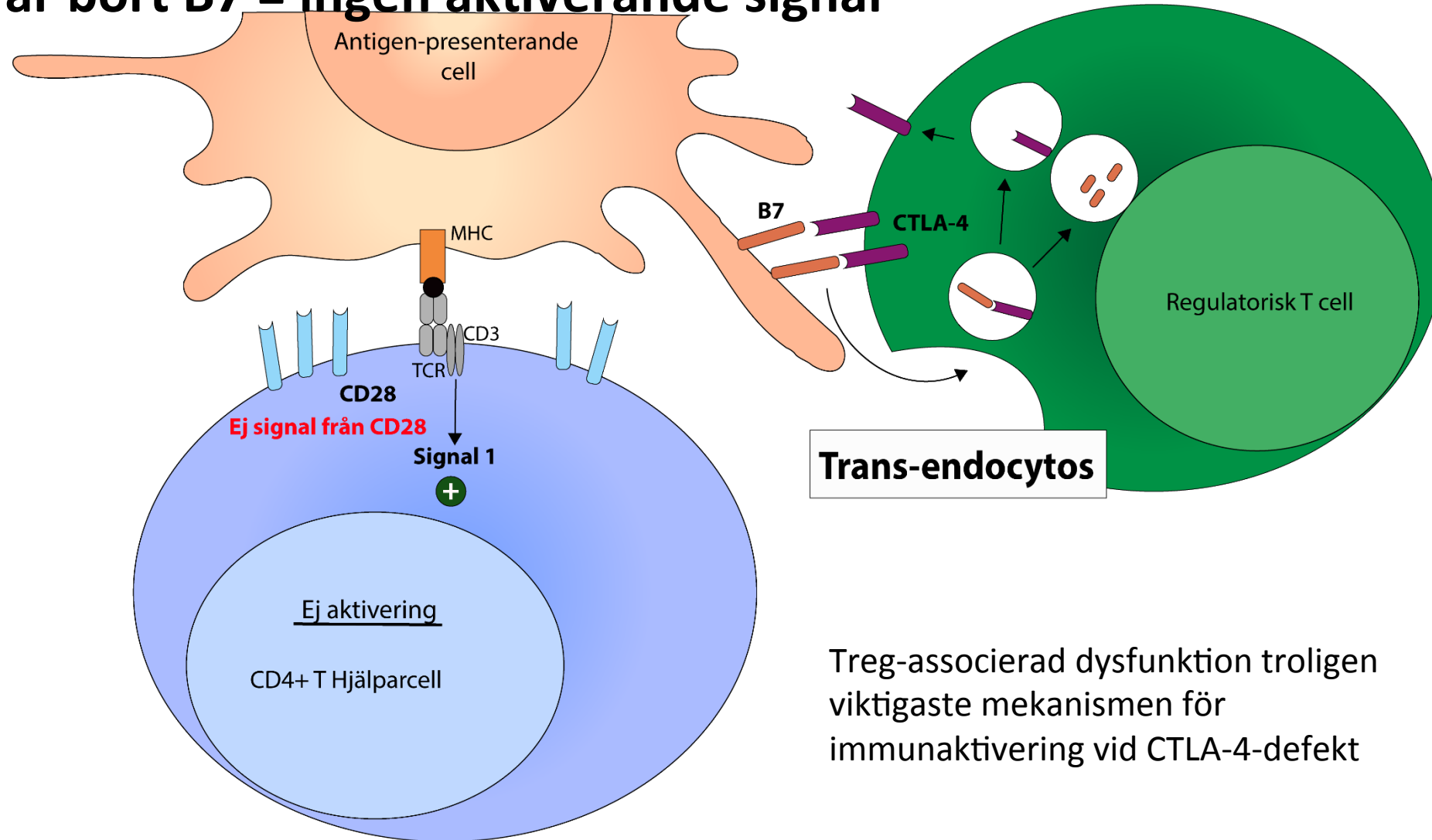


# Abatacept (Orencia) binder och blockerar B7, minskar T-cellsaktivering (behandling av RA)



# CTLA är central molekyl för funktion av regulatoriska T-celler

## Tar bort B7 = ingen aktiverande signal



Treg-associerad dysfunktion troligen viktigaste mekanismen för immunaktivering vid CTLA-4-defekt



## **CTLA-4-agonist är logisk behandling vid CTLA-4 defekt**

Stor och god erfarenhet vid behandling av RA

Viss erfarenhet och preliminärt goda resultat vid  
behandling av CTLA-4-defekt

Funktionellt test under utveckling där effekt av  
CTLA-4 agonist och antagonist undersöks in vitro

# Behandling av våra fall

## Behandling AIHA

Prednisolon 10-60 mg

Efter genetisk diagnos

Abatacept (Orencia®), CTLA-4-  
agonist

Hydroxi-klorokin (Plaquenil)

Remission efter 1-2 månader:

Bättre labb-värden

Minskad kortisondos

## Behandling Fall 2

Lymfocytinfiltration i CNS och lunga

Abatacept (Orencia®), CTLA-4-  
agonist

Hydroxi-klorokin (Plaquenil)

3 mån: ingen effekt

# Fall 3: LRBA

## Missense variant c.5434 C>T

- Infektionskänslig som barn
- CVID
- Lymfocytinfiltration i lungor och CNS
- Hudförändringar

LRBA = LPS-responsive beige-like anchor protein

LRBA binder CTLA-4 och förhindrar nedbrytning i lysosom.

Dysfunktion i LRBA;

Funktionellt och kliniskt = CTLA-4-defekt

Hydroxi-klorokin (Plaquenil)

Minskar lysosomal degradation

Ökar CTLA-4 in vitro vid LRBA-defekt

### Am J Hum Genetics 2012

#### Deleterious Mutations in *LRBA* Are Associated with a Syndrome of Immune Deficiency and Autoimmunity

Gabriela Lopez-Herrera,<sup>1,2</sup> Giacomo Tampella,<sup>3,19</sup> Qiang Pan-Hammarström,<sup>4,19</sup> Peer Herholz,<sup>5,19</sup> Claudia M. Trujillo-Vargas,<sup>1,6,19</sup> Kanchan Phadwal,<sup>7</sup> Anna Katharina Simon,<sup>7,8</sup> Michel Moutschen,<sup>9</sup> Amos Etzioni,<sup>10</sup> Adi Mory,<sup>10</sup> Izhak Srugo,<sup>10</sup> Doron Melamed,<sup>10</sup> Kjell Hultén,<sup>4</sup> Chonghai Liu,<sup>4,11</sup> Manuela Baronio,<sup>3</sup> Massimiliano Vitali,<sup>3</sup> Pierre Philippet,<sup>12</sup> Vinciane Dideberg,<sup>13</sup> Asghar Aghamohammadi,<sup>14</sup> Nima Rezaei,<sup>15</sup> Victoria Enright,<sup>1</sup> Likun Du,<sup>4</sup> Ulrich Salzer,<sup>5</sup> Hermann Eibel,<sup>5</sup> Dietmar Pfeifer,<sup>16</sup> Hendrik Veelken,<sup>17</sup> Hans Stauss,<sup>1</sup> Vassilios Lougaris,<sup>3</sup> Alessandro Plebani,<sup>3</sup> E. Michael Gertz,<sup>18</sup> Alejandro A. Schäffer,<sup>18</sup> Lennart Hammarström,<sup>4</sup> and Bodo Grimbacher<sup>1,5,\*</sup>

### Lo et al., Science 2015

#### Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy

# LRBA defekt (forts)

JACI 2016

## **The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency**



Laura Gámez-Díaz, MSc,<sup>a</sup> Dietrich August, cand. MD,<sup>a</sup> Polina Stepensky, MD,<sup>b</sup> Shoshana Revel-Vilk, MD, MSc,<sup>b</sup> Markus G. Seidel, MD,<sup>c</sup> Mitsuki Noriko, MD,<sup>d</sup> Tomohiro Morio, MD, PhD,<sup>d</sup> Austen J. J. Worth, MD, PhD,<sup>e</sup> Jacob Blessing, MD, PhD,<sup>f</sup> Frank Van de Veerdonk, MD, PhD,<sup>g</sup> Tobias Feuchtinger, MD,<sup>h</sup> Maria Kanariou, MD, PhD,<sup>i</sup> Annette Schmitt-Graeff, MD,<sup>j</sup> Sophie Jung, DD, PhD,<sup>a</sup> Suranjith Seneviratne, MD, PhD,<sup>k</sup> Siobhan Burns, MD,<sup>k</sup> Bernd H. Belohradsky, MD,<sup>l</sup> Nima Rezaei, MD, PhD,<sup>m</sup> Shahrzad Bakhtiar, MD,<sup>n</sup> Carsten Speckmann, MD,<sup>a,o</sup> Michael Jordan, MD,<sup>f</sup> and Bodo Grimbacher, MD<sup>a,k</sup>  
*Freiburg and Frankfurt, Germany, Jerusalem, Israel, Graz, Austria, Tokyo, Japan, London, United Kingdom, Cincinnati, Ohio, Nijmegen, The Netherlands, Munich, Germany, Athens, Greece, and Tehran, Iran*

Vårt fall:

Fenotyp stämmer mkt bra

Funktionell koppling under utredning,  
ej bevisat samband.

Behandling: Rtx ej effekt,  
nu Orencia+Plaquenil, ev bättre i huden,  
Minskad T-cellsaktivering

### Klinik och lab:

Samma som CTLA-4-defekt

Båda mkt heterogen klinisk bild (40% av  
CTLA-4-defekt är friska).

Skillnader:

LRBA; ofta autosomal recessiv

CTLA-4; ofta autosomal dominant

LRBA: Ofta tidigare debut med CVID före  
autoimmunitet/lymfoproliferation

## Manifestationer vid CTLA-4 och LRBA-defekter

Lymfocyt-infiltration i non-lymfoida organ

G-I, enteropati

Lunga

Hjärna

Benmärg

Hud

Cytopeni

AIHA

ITP

Neutropeni

Annan autoimmunitet

Tyreoidit

T1DM

Artrit

Psoriasis

Splenomegali

Lymfadenopati

CVID

Specialiteter

Pediatrik

Gastroenterologi

Lungmedicin

Hematologi

Neurologi

Endokrinologi

Reumatologi

Infektionsmedicin

Klinisk immunologi

Klinisk Patologi

Team-arbete

Göra sjukdomarna kända

CTLA-4 och LRBA-defekter  
Bristande immunreglering  
Aktivering av T-celler

Varför Ig-brist?

Infiltration av T-celler i BM B-cellszoner?  
Överstimulering av B-celler, apoptos?  
Ännu oklart

# Tack till

## **Linköping**

- Sofia Nyström
  - Lotta Dahle
  - Åsa Nilsson
  - Sandra Hellberg
- 
- Immunbristgruppen, Linköping  
(byta namn till  
immundysregleringsgruppen?)

## **Karolinska**

- Per Marits
- Jakob Nilsson
- Ola Winqvist
- Lennart Hammarström

**SLIPI**