

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Дефицит LRBA: современное представление

© Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова, Д.Р. Есаулова

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

С развитием молекулярно-генетического обследования группа первичных иммунодефицитов, в том числе общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), распалась на несколько моногенных дефектов, которые имеют свои особенности течения, терапии, прогноза. Одна из таких нозологий – это дефицит LRBA (lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein).

В статье представлен обзор, систематизация и классификация информации из иностранных источников для комплексного понимания феномена дефицита LRBA. Среди источников статьи – наиболее актуальные исследования ученых стран Северной Америки и Европы, публикации в различных значимых медицинских журналах на иностранных языках.

Дефицит LRBA – это ПИД, вызванный мутациями в гене *LRBA*, приводящими к нарушению нормальной регуляции иммунной системы, и характеризующийся лимфопролиферацией, аутоагрессией, гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. Дефицит LRBA иногда называют болезнью LATAIE (дефицит LRBA с аутоантителами, с дефектами Т-регуляторных клеток, аутоиммунной инфильтрацией и энтеропатией). Особое внимание уделено вопросам мутации гена *LRBA* и связи с дефектами, вызываемыми в Т- и В-лимфоцитах, описана клиническая картина и принципы диагностики. В статье определено, что белок LRBA снижает уровень аутофагии, приводя к повышению апоптоза. Это вызывает нарушения в Т- и В-клеточном иммунитете, что приводит к лимфопролиферации и аутоиммунным нарушениям. Белок LRBA особенно сильно экспрессируется в клетках иммунной системы, его дефицит приводит к дефектам в дифференцировке В-клеток. В то же время дефицит LRBA не влияет на дифференцировку Т-регуляторных клеток. В статье описаны основные подходы к терапии пациентов с дефицитом LRBA.

Для подготовки статьи использован метод системного анализа и контент-анализа российских и иностранных источников.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, ПИД, общая вариабельная иммунная недостаточность, ОВИН, дефицит LRBA, ген *LRBA*, белок LRBA, мутация, дефекты дифференцировки В-клеток, абатацепт

Для цитирования: Латышева Т.В., Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Есаулова Д.Р. Дефицит LRBA: современное представление // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 50–56.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Modern view on LRBA deficiency

© T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova, D.R. Esaulova

NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

Facilities of molecular genetic methods allow to distinguish several monogenic deficiencies in the general group of primary immunodeficiencies, including common variable immune deficiency (CVID), which have peculiarities of the natural course, therapy, and prognosis. One of these nosologies is LRBA deficiency. In this article a number of foreign sources were reviewed, systematized and classified to define a comprehensive understanding of the LRBA deficiency phenomenon. The most relevant scientific studies of North America and Europe and publications from various ranking medical journals were analyzed.

LRBA deficiency is a PID caused by mutations in *LRBA* gene that disrupt the immune system regulation. It is characterized by lymphoproliferation, autoaggression, hypogammaglobulinemia and recurrent infections. Sometimes LRBA deficiency is called LATAIE disease (LRBA deficiency with autoantibodies, regulatory T-cell defects, autoimmune infiltration, and enteropathy).

Для корреспонденции

Есаулова Дарья Ростиславовна,
Российская Федерация,
115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

For correspondence

Daria R. Esaulova,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Статья поступила 11.05.2020 г.
Received: 11.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
Пампурой А.Н.

Special attention was given to the mutation of *LRBA* gene and the connection to the defects caused in T- and B-lymphocytes, the clinical picture and diagnostics. It was suggested that LRBA protein reduces the level of autophagy, leading to increased apoptosis, impaired T- and B-cell immune response, lymphoproliferation and autoimmune disorders. LRBA protein is especially expressed in the immune cells, its deficiency leads to defects of B-cells differentiation. However, LRBA deficiency does not affect T-regulatory cells differentiation. Main approaches to the treatment of patients with LRBA deficiency are presented in the article.

Methods of systemic and content analysis of Russian and foreign sources were used when writing the article.

Keywords: primary immunodeficiency, PID, common variable immunodeficiency, CVID, LRBA deficiency, *LRBA* gene, LRBA protein, mutation, B-cell differentiation defects, abatacept

For citation: Latysheva TV, EA Latysheva, Setdikova NKh, Esaulova DR. Modern view on LRBA deficiency. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):50–56. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1372>

Общая информация

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа генетических заболеваний, характеризующихся врожденными нарушениями в работе различных компонентов иммунной системы [1]. Эти нарушения приводят к повышенной восприимчивости организма к инфекциям, аутовоспалительным реакциям, патологической лимфолиферации с высоким риском малигнизации [2, 3]. Быстрое развитие диагностических методов, в том числе молекулярно-генетического обследования, и их активное использование в практике привело к накоплению информации в базах данных о мутациях различных генов и возможности их сопоставления с клинической картиной, что в свою очередь позволяет выявлять большее количество пациентов с ПИД [1, 4]. В настоящее время известно и описано более 430 уникальных иммунодефицитных состояний [5].

Дефицит LRBA

Дефицит LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) – это ПИД, вызванный мутациями в гене *LRBA*, приводящими к нарушению нормальной регуляции иммунной системы и характеризующийся лимфолиферацией, аутоагрессией, гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. При избытке лимфоцитов может происходить инфильтрация с накоплением большого количества этих клеток в органах-мишенях. Чаще всего это мозг, легкие, кишечник. Дефицит LRBA иногда называют болезнью LATAIE (дефицит LRBA с аутоантителами, с дефектами T-регуляторных клеток, аутоиммунной инфильтрацией и энтеропатией) [6].

В современной классификации первичных иммунодефицитов, предложенной Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunological Societies, IUIS), дефицит LRBA относится к ПИД с иммунной дисрегуляцией и характеризуется дефектом T-регуляторных

клеток [7, 8]. Ген *LRBA* зарегистрирован в международной базе OMIM под номером *606453, расположенный на 4q31.3 с аутосомно-рецессивным типом наследования [9].

Ключевые характеристики гена и белка LRBA

Белок LRBA экспрессируется во многих тканях, является цитозольным и состоит из 2863 аминокислотных остатков [10, 11]. Белок LRBA в большей части экспрессируется на иммунных клетках (включая T- и B-клетки), чем на клетках других тканей [9]. При изучении белка LRBA в 2001 г. выяснилось, что человеческий белок LRBA на 85% идентичен белку мыши и имеет гомологичную структуру с якорным белком мухи-дрозофилы [12]. В настоящее время описаны и подтверждены две изоформы белка LRBA и десять возможных изоформ [13].

Белок LRBA ассоциирован с протеинкиназой A [13]. При активации B-клеток через протеинкиназу A, стимулированную липополисахаридом, белок LRBA транслоцируется на мембрану везикул (аппарата Гольджи, лизосом, эндоплазматического ретикулума, эндоплазматическую мембрану). Также он участвует в эндоцитозе лиганд-активированных рецепторов, имеющих значение как для активации, так и для ингибирования лимфоцитов [11].

В ходе дальнейшего исследования установлено, что ген LRBA является частью семейства WDL-BEACH-WD (WBW), которое участвует в регуляции размера и движения органелл, связанных с лизосомами [9, 13].

Важно также отметить аналог *LRBA* – ген *NBEA* (OMIM *604889), который характеризуется высоким уровнем экспрессии в мозге и эндокринных тканях и низким уровнем (или отсутствием) экспрессии в других тканях [9, 14]. Ген расположен на 13q13.3 и является частью семейства BEACH-WD [9, 14]. Возможно, NBEA выполняет некоторые функции LRBA в неиммунных клетках у LRBA-дефицитных лиц [12, 14]. Перекрытие части функций LRBA действием NBEA приводит к тому, что дефектная

аутофагия, происходящая в большинстве типов клеток у LRBA-дефицитных пациентов, фенотипически ограничивается поражением иммунной системы [9, 12, 14].

Мутации гена *LRBA* и дефекты в Т- и В-лимфоцитах

Впервые мутации гена *LRBA* были выявлены у пациентов с дефектами Т- и В-лимфоцитов, нарушением аутофагии и апоптоза, гипогаммаглобулинемией и аутоиммунными проявлениями с началом заболевания в детском возрасте [8].

Дефицит LRBA приводит к глубокому дефициту Т-регуляторных лимфоцитов (Т-reg) с нарушением их функций [13]. LRBA является регулятором экспрессии CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) на Т-reg и активированных Т-лимфоцитах, замедляя его деградацию в лизосомах. Таким образом, мутация непосредственно в гене-регуляторе CTLA4 LRBA приводит к снижению экспрессии CTLA4 и/или нарушению функции этого белка. Молекула CTLA4 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и Т-reg клетках и играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, ограничивая иммунный ответ путем связывания с лигандами CD80/86 на антигенпрезентирующих клетках (АПК), а также путем клеточно-опосредованной супрессии с участием Т-reg [10].

Дефицит LRBA не влияет на дифференцировку клеток Т-reg *in vitro* и на процент недавно вышедших предшественников Т-лимфоцитов из тимуса среди периферических клеток, при этом отмечается повышенный апоптоз Т-reg клеток с непропорционально ограниченной вариацией популяции Т-reg. Все это в условиях лимфопении с резким ограничением репертуара Т-клеточных рецепторов Т-reg играет роль пускового механизма для развития аутоиммунных проявлений. Кроме того, ситуация усугубляется снижением продукции ингибирующих цитокинов (CD25, CTLA-4) и дисрегуляцией в работе Т-хелперов [15].

Опытным путем было доказано, что LRBA-дефицитные В-клетки, культивированные в благоприятных условиях для развития плазмобластов и рекомбинации классов иммуноглобулинов, не способны пролиферировать, индуцировать экспрессию маркеров, дифференцироваться в плазмциты и клетки памяти. Следовательно, дефицит LRBA приводит к дефектам в дифференцировке В-клеток [9].

При гомозиготной мутации *LRBA* отмечается нарушение развития и активации В-клеток. В исследованиях *in vitro* отмечалось недостижение конечной стадии дифференцировки – плазмобластов, сниженная секреция иммуноглобулина, а также низкие пролиферативные ответы на стимуляцию. Таким образом, было показано, что мутации в

LRBA вызывают дефекты активации и аутофагии В-клеток. Это приводит к нарушению и усилению апоптоза [9].

Аутофагия является основным процессом цитопротекции, посредством которого лизосомы разрушают клеточный материал [9, 16]. В своих работах Lopez-Herrera и соавт. показали, что В-клетки с дефицитом LRBA значительно снижали способность вызывать аутофагию в ответ на голодание [9]. Отмечено, что содержание лизосом и LC3-позитивных аутофагосом было увеличено, а маркеров – снижено. Следовательно, аутофагический процесс нарушен и не может быть завершен. Было высказано предположение, что причиной несовершенной аутофагии является нарушение слияния аутофагосом и лизосом либо нефункционирующие лизосомы. Следовательно, клетки накапливают аутофагосомы и LC3-содержащие везикулы, которые могут способствовать гибели клеток [9, 16].

О снижении аутофагии при дефиците LRBA свидетельствует аномальное накопление органелл в В-клетках, что подтверждается низкой экспрессией LC3-лизосом [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что LRBA играет значительную роль в аутофагии, и повышенная восприимчивость к апоптозу может быть следствием дефектной аутофагии [9, 16].

Известно, что дефекты аутофагии и апоптоза имеются при аутоиммунных состояниях, таких как системная красная волчанка, следовательно, возможно предположить, что аутоиммунные нарушения, наблюдаемые у лиц с дефицитом LRBA, также связаны с дефектной аутофагией и повышенным апоптозом [9, 16].

Несмотря на то что LRBA находится в эндосомальном компартменте, он не транслоцируется на фагосомную мембрану во время поглощения фагоцитов и не опсонирован с фагоцитированными частицами, следовательно, не принимает непосредственного участия в самом процессе фагоцитоза. Однако он играет активную роль в формировании и созревании ранних эндосом (в частности, аутофагосом) [17].

Дефицит LRBA и CTLA4

В 2015 г. было установлено, что LRBA регулирует экспрессию CTLA4. Уровень мРНК CTLA4 был нормальным у LRBA-дефицитных пациентов, что говорит о посттрансляционном уровне регулирования белка CTLA4. Конкретнее, LRBA регулирует лизосомальную деградацию CTLA4, а также участвует в регуляции рециркуляции эндосом. Существует предположение о дозозависимости CTLA4 от уровня LRBA. Другие эндосомные белки (CD154 и CD107) часто имеют нормальный уровень, что не приводит к глобальным дефектам транспортировки везикул у Т-клеток с дефицитом LRBA [18].

LRBA локализуется с CTLA4 в эндосомальных везикулах, а дефицит LRBA приводит к снижению уровня белка CTLA4 в FoxP3⁺ в Т-клетках. В LRBA-дефицитных клетках ингибирование деградации лизосом хлорохином предотвращает потерю CTLA4. Эти результаты объясняют механизм оборота CTLA4 и, контролируя иммунные реакции, предлагают способы лечения заболеваний, включающих путь CTLA4 [18].

CTLA4 ингибирует иммунный ответ за счет конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за лиганды CD80 и CD86 или путем удаления этих лигандов из антигенпрезентирующих клеток посредством трансэндоцитоза. Таким образом, CTLA4 активно участвует в подавлении аутоиммунитета и поддержании иммунного гомеостаза [18, 19].

CTLA4 находится в эндосомах, которые высвобождаются на поверхность клетки после стимуляции Т-клеточным рецептором (TCR) [18].

Клиническая картина и диагностика

Дефицит LRBA устанавливается на основании клинической картины, лабораторных данных и генетического исследования [5]. Как и для других форм иммунодефицитов, для дефицита LRBA характерна вариабельность симптомов [1, 6]. Дебют заболевания может начинаться как с аутоиммунных проявлений, так и с инфекционных [20]. Чаще всего дефицит LRBA можно заподозрить у пациентов, имеющих сниженные уровни по крайней мере двух классов иммуноглобулинов (IgM, IgG или IgA), страдающих от рецидивирующих инфекций, аутоиммунных нарушений и хронических заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта [6].

Пациенты с дефицитом LRBA развивают ОВИН-подобные проявления с аутоиммунными нарушениями (CVID-8) [11]. Заболевание характеризуется ранним началом рецидивирующих респираторных инфекций, патологической лимфопротерацией различной локализации, вариабельной комбинацией иммунных и аутоиммунных нарушений [8, 11].

Наиболее распространена лимфоцитарная инфильтрация кишечника, вызывающая различные формы энтеропатии, включая развитие целиакии и болезни Крона [6, 11]. Следовательно, одним из ведущих симптомов является диарейный синдром [11]. Часто симптомы энтеропатии сопровождаются явлениями лимфаденопатии и гепатоспленомегалии [6].

Аутоиммунные нарушения могут затрагивать различные органы и ткани [10–13]. Со стороны кровяной системы чаще всего это гемолитическая анемия и тромбоцитопеническая пурпура [10–13]. Реже развиваются аутоиммунный тиреоидит, диабет I типа, аутоиммунные артриты [6, 9]. У некоторых

пациентов могут развиваться аутоиммунные воспаления сосудистой оболочки глаза и кожи (псориаз, реде витилиго) [6, 9].

При лабораторном исследовании может быть обнаружена низкая экспрессия белка LRBA в Т-reg, активация эффекторных Т-клеток, низкий уровень переключенных В-клеток памяти (CD19⁺CD27⁺IgD⁻) и прогрессирующее снижение циркулирующих В-клеток [6, 9].

Таким образом, дефицит LRBA следует исключать у пациентов с ОВИН-подобным фенотипом при наличии патологической лимфопротерации, аутоиммунных проявлений (в первую очередь цитопений), а также снижении переключенных В-лимфоцитов и прогрессирующем снижении циркулирующих В-лимфоцитов. При подозрении на дефицит LRBA оценивается экспрессия белка CTLA4 на Т-reg, ответ В-клеток на стимуляцию к пролиферации. Окончательный диагноз позволяет установить только молекулярно-генетическое обследование [9, 11, 15].

Лечение

Так как дефицит LRBA относится к ПИД с нарушением синтеза антител (группа ОВИН), основная тактика лечения – заместительная терапия иммуноглобулинами. Однако также необходимо учитывать важность коррекции проявлений иммунной дисрегуляции, таких как патологическая лимфопротерация и аутоиммунные нарушения. Для этих целей ранее длительное время широко использовалась иммуносупрессивная терапия цитостатиками, системными глюкокортикостероидами [5, 6, 18].

В настоящее время, после открытия связи дефицита LRBA и экспрессии CTLA4, для патогенетического лечения с учетом профиля эффективности-безопасности разработано три препарата, имитирующих действие CTLA4: абатацепт, получивший широкое применение для лечения ревматоидного артрита, белатацепт, используемый для профилактики отторжения после трансплантации почки, и ипилимумаб – для иммунотерапии меланомы [6, 18].

Абатацепт представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена CTLA-4, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека [19]. Он селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер дифференцировки 28 (CD 28), таким образом, он может использоваться для коррекции нарушений, возникающих при дефиците LRBA, селективно воздействуя на активацию Т-клеток [19].

Как и заместительная терапия, лечение абатацептом назначается пожизненно с коррекцией дозы и интервалом введения в зависимости от ответа на терапию.

У пациентов с дефицитом LRBA наблюдалось значительное и устойчивое улучшение в ответ на абатацепт [18]. Обоснование терапии иммунных осложнений абатацептом у больных с дефектами LRBA позволило на практике сдерживать развитие и прогрессирование осложнений [8].

Редко в крайне тяжелых случаях при торпидном течении используется трансплантация костного мозга [6].

Заключение

Клиническое наблюдение за пациентами с дефицитом LRBA показало, что лечение абатацептом довольно быстро улучшает общий клинический статус, оказывает положительный эффект на явления интерстициальных изменений в легких, по данным компьютерной томографии (КТ), и легочной функции. Немаловажным является контроль иммунных цитопений тяжелого течения и других аутоиммунных проявлений. Положительный эффект достигается и в коррекции симптомов энтеропатии, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. При этом улучшения носят стойкий характер при продолжении приема абатацепта в течение 5–8 лет [18, 19].

Несмотря на то что абатацепт является средством патогенетической терапии, не у всех пациентов он позволяет контролировать аутоиммунные нарушения. При торпидном тяжелом течении единственным методом курации может рассматриваться трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [6, 18].

ЛИТЕРАТУРА

- Joyce E.Y., Jordan S., Yesim Y.D. Новые первичные иммунодефицитные состояния: современное состояние и перспективы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019. Т. 98. № 3. С. 8–23. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-8-23
- Васильева М.М. Первичные иммунодефициты: общий переменный иммунодефицит // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2019. № 4. С. 101–106. doi: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106
- Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Т. 3. № 1. С. 52–58. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
- Суспицын Е.Н., Янус Г.А., Махова М.А., Хамидулина А.А., Гусева М.Н., Преображенская Е.В. и соавт. Оценка эффективности использования таргетного мультигенного секвенирования у детей с рекуррентными инфекциями // *Медицина: теория и практика*. 2019;4(3):20–27.
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee // *J Clin Immunol*. 2020. Vol. 40. N 1. P. 24–64. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0
- niaid.nih.gov [Internet]. LRBA Deficiency. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. September [дата обращения: 01.04.2020]. Доступ по ссылке: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/LRBAFactSheet.pdf>
- Ochs H.D., Hitzig W.H. History of primary immunodeficiency diseases // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 12. N 6. P. 577–587. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017. Т. 4. № 3. С. 51–57. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Lopez-Herrera G., Tampella G., Pan-Hammarström Q., Herholz P., Trujillo-Vargas C.M., Phadwal K., et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity // *Am J Hum Genet*. 2012. Vol. 90. N 6. P. 986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
- Родина Ю.А., Хорева А.Л., Абрамова И.Н., Швец О.А., Бураков В.И., Терещенко Г.В. и соавт. Особенности лечения интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с синдромами иммунной дисрегуляции: клинический пример // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Т. 17. № 3. С. 103–110. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110
- Alangari A., Alsultan A., Adly N., Massaad M.J., Kiani I.S., Aljebreen A., et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130. N 2. P. 481–488. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.043
- Wang J.W., Howson J., Haller E., Kerr W.G. Identification of a novel lipopolysaccharide-inducible gene with key features of both A kinase anchor proteins and chsl/beige proteins // *J Immunol*. 2001. Vol. 166. N 7. P. 4586–4595. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4586
- Gebauer D., Li J., Jogl G., Shen Y., Myszkowski D.G., Tong L. Crystal structure of the PH–BEACH domains of human LRBA/BGL // *Biochemistry*. 2004. Vol. 43. N 47. P. 14873–14880. doi: 10.1021/bi049498y
- Dyomin V.G., Chaganti S.R., Dyomina K., Palanisamy N., Murty V.V., Dalla-Favera R., Chaganti R.S. BCL8 is a novel, evolutionarily conserved human gene family encoding proteins with presumptive protein kinase A anchoring function // *Genomics*. 2002. Vol. 80. N 2. P. 158–165. doi: 10.1006/geno.2002.6822
- Charbonnier L.M., Janssen E., Chou J., Ohsumi T.K., Keles S., Hsu J.T., et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 1. P. 217–227. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
- Moreau K., Ravikumar B., Renna M., Puri C., Rubinsztein D.C. Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion // *Cell*. 2011. Vol. 146. N 2. P. 303–317. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.023
- Jaramillo C.M., Vargas C.M. Dissecting the localization of lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein (LRBA) in the endomembrane system // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020. Vol. 48. N 1. P. 8–17. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.011
- Lo B., Zhang K., Lu W., Zheng L., Zhang Q., Kanellopoulou C., et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy // *Science*. 2015. Vol. 349. N 6246. P. 436–440. doi: 10.1126/science.aaa1663
- Yang L., Xue X., Chen X., Wu J., Yang X., Xu L., et al. Abatacept is effective in Chinese patients with LRBA and CTLA4 deficiency // *Genes Dis*. Forthcoming 2020. doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.00

20. Burns S.O., Zenner H.L., Plagnol V., Curtis J., Mok K., Eisenhut M., et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia // *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 130. N 6. P. 1428–1432. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.035

REFERENCES

- Joyce EY, Jordan S, Yesim YD. New primary immunodeficiency diseases: context and future. *Pediatrics.* 2019;98(3):8–23 (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-8-23
- Vasilieva MM. Primary immunodeficiencies: general variable immunodeficiency (GVID). *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal.* 2019;4:101–106 (In Russ.). doi: 10.35177/1994-5191-2019-4-101-106
- Shcherbina AYU. Masks of primary immunodeficiency disorders: diagnostic and therapeutic problems. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2016;3(1):52–58 (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
- Suspitsyn EN, Yanus GA, Makhova MA, Khamidulina AA, Guseva MN, Preobrazhenskaya EV, et al. Estimation of efficiency of using target multigene sequencing in children with recurrent infections. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2019;4(3):20–27 (In Russ.).
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0
- niaid.nih.gov [Internet]. LRBA Deficiency. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. September [cited 2020 Apr 04]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/LRBAFactSheet.pdf>
- Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):577–587. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835923a6
- Kuzmenko NB, Shcherbina AYU. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2017;4(3):51–57 (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012;90(6):986–1001. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
- Rodina YuA, Horeva AL, Abramova IN, Shvets OA, Burlakov VI, Tereshenko GV, et al. Therapy features of interstitial lymphocytic lung disease (ILLD) in patients with immune dysregulation syndromes: case report. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018;17(3):103–110 (In Russ.). doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-103-110
- Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Al-jebreen A, et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):481–488. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.043
- Wang JW, Howson J, Haller E, Kerr WG. Identification of a novel lipopolysaccharide-inducible gene with key features of both A kinase anchor proteins and chsl/beige proteins. *J Immunol.* 2001;166(7):4586–4595. doi: 10.4049/jimmunol.166.7.4586
- Gebauer D, Li J, Jögl G, Shen Y, Myszka DG, Tong L. Crystal structure of the PH–BEACH domains of human LRBA/BGL. *Biochemistry.* 2004;43(47):14873–14880. doi: 10.1021/bi049498y
- Dyomin VG, Chaganti SR, Dyomina K, Palanisamy N, Murty VV, Dalla-Favera R, Chaganti RS. BCL8 is a novel, evolutionarily conserved human gene family encoding proteins with presumptive protein kinase A anchoring function. *Genomics.* 2002;80(2):158–165. doi: 10.1006/geno.2002.6822
- Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, Ohsumi TK, Keles S, Hsu JT, et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked–like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):217–227. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.019
- Moreau K, Ravikumar B, Renna M, Puri C, Rubinsztein DC. Autophagosome precursor maturation requires homotypic fusion. *Cell.* 2011;146(2):303–317. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.023
- Jaramillo CM, Vargas CM. Dissecting the localization of lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein (LRBA) in the endomembrane system. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(1):8–17. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.011
- Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science.* 2015;349(6246):436–440. doi: 10.1126/science.aaa1663
- Yang L, Xue X, Chen X, Wu J, Yang X, Xu L, et al. Abatacept is effective in Chinese patients with LRBA and CTLA4 deficiency. *Genes Dis.* Forthcoming 2020. doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.001
- Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, Curtis J, Mok K, Eisenhut M, et al. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1428–1432. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.035

Информация об авторах / Information about the authors

Латышева Татьяна Васильевна, зав. отделением иммунопатологии и интенсивной терапии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.

E-mail: tv.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Латышева Елена Александровна, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: ea.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Tatyana V. Latysheva, head of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: tv.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>

Elena A. Latysheva, chief researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: ea.latyшева@nrcki.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>

Сетдикова Наиля Харисовна, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24.
E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Есаулова Дарья Ростиславовна, ординатор отделения иммунопатологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Nailya Kh. Setdikova, senior researcher of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: nh.setdikova@nrcii.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-7928>

Daria R. Esaulova, medical resident of the Immunopathology and Intensive Care Department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: esaulova.d.r@gmail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-5637>

Участие авторов

Сбор и обработка материала – Д.Р. Есаулова; написание текста – Д.Р. Есаулова; редактирование – Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, Н.Х. Сетдикова.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

D.R. Esaulova contributed to data collection, interpreted the results, drafted the manuscript. T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, N.Kh. Setdikova edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.