

Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

Defizienz des Interleukin 1-Rezeptor-Antagonisten (DIRA; MIM ID #612852) infolge von Mutationen im IL1RN-Gen (MIM ID #147679)

Der Interleukin 1 (IL1)-Rezeptor-Antagonist (abgekürzt als IL1RN oder IL1Ra bezeichnet) bindet an den aktiven IL1-Rezeptor vom Typ I (IL1R1) auf der Zelloberfläche und verhindert so zunächst die Bindung des IL1-Rezeptor-akzessorischen Proteins (IL1RAcP) an den Rezeptor und damit in der Folge auch die Bindung von IL1- α und IL1- β an den IL1R1-IL1RAcP-Komplex. Dadurch wird die proinflammatorische Wirkung dieser beiden Zytokine neutralisiert und die Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden verhindert. Die Aufrechterhaltung der Balance zwischen diesen beiden Zytokinen und ihrem Antagonisten IL1RN ist wichtig, um die Entstehung oder das Fortschreiten einer Entzündung zu verhindern. Dementsprechend wurden erhöhte IL1RN-Konzentrationen bei einer Vielzahl entzündlicher, infektiöser und neoplastischer Erkrankungen nachgewiesen. Auch nach einem chirurgischen Eingriff steigen die Spiegel an.

Der IL1RN war zunächst als ein glykosiliertes Akute-Phase-Protein von etwa 22-25 kDa Molekulargewicht beschrieben worden, das beispielsweise von Monozyten, Makrophagen, Neutrophilen, Hepatozyten und Zellen der Mikroglia sezerniert wird (sIL1RN). In der Zwischenzeit wurden auch drei intrazelluläre Isoformen (icIL1RN1, icIL1RN2 und icIL1RN3) entdeckt, deren biologische Rolle bislang völlig unklar ist. Das für diese Proteine kodierende Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 2 (Bande 2q14) lokalisiert. Durch alternatives Spleißen entstehen die vier distinkten Protein-Isoformen.

Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen IL1 und IL1RN sollte zu einer inflammatorischen Erkrankung mit Gewebszerstörung führen. Das bestätigte sich *in vivo*. So entwickelten IL1RN-defiziente Mäuse ein der rheumatoiden Arthritis des Menschen ähnliches Krankheitsbild. Ein anderer "knock-out"-Mausstamm zeigte eine Polyarteriitis nodosa-ähnliche Entzündung der Gefäße.

2009 wurde dann von zwei Arbeitsgruppen zeitgleich das durch eine autosomal rezessiv vererbte Defizienz des IL1RN beim Menschen hervorgerufene, DIRA genannte Krankheitsbild beschrieben (Aksentijevich et al. 2009. *New Engl. J. Med.* 360: 2426-2437; Reddy et al. 2009. *New Engl. J. Med.* 360: 2438-2444). Durch ein Überwiegen des proinflammatorischen IL1 kommt es zu einer autoinflammatorischen Erkrankung, die vorwiegend die Haut und die Knochen betrifft. Charakteristisch sind 1.) ein sich sofort nach der Geburt oder nach etwa zwei Wochen entwickelnder erythematöser, makulärer Ausschlag mit zentralen, sterilen Pusteln, der lokal begrenzt oder generalisiert sein kann und einer pustolösen Psoriasis ähnelt, 2.) eine rekurrende, sterile, multifokale Osteomyelitis und 3.) eine Periostitis. Weitere Symptome sind Gelenkschwellungen im Bereich der proximalen und distalen langen Röhrenknochen, eine aphthöse Stomatitis und Schmerzen bei Bewegung. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und das CRP sind deutlich erhöht, Fieber fehlt in der Regel dagegen. Im Röntgenbild finden sich typischerweise ballonartige Erweiterungen der anterioren Rippenenden, periostale Erhebungen entlang multipler langer Knochen, multifokale osteolytische Läsionen und heterotope Ossifikationen des proximalen Femurs (Thacker et al. 2011. *Pediatr. Radiol.* [Epub ahead of print]). Die Behandlung mit einem künstlichen IL1R-Antagonisten führt zu einer raschen Linderung der Beschwerden.

Die ursächlichen Mutationen des IL1RN-Gens resultieren typischerweise in einem vorzeitigen Abbruch der Protein-Synthese. Auch komplette Deletionen des Genlokus sind als Ursache der Erkrankung beschrieben. Heterozygote Anlageträger sind dagegen klinisch unauffällig.

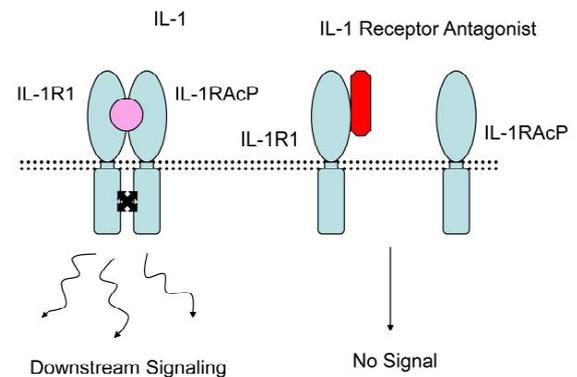


Abbildung aus: Henderson und Goldbach-Mansky, 2010. *Clin. Immunol.* 135: 210-222

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die vier für die sIL1RN-Isoform kodierenden Exons des IL1RN-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen