



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Schwerer primärer Immundefekt infolge einer Defizienz des Interleukin-21-Rezeptors**

Ein Team von Ärzten der Medizinischen Hochschule Hannover publizierte im März 2013 zwei Familien mit jeweils zwei betroffenen Kindern, deren Kryptosporidien-Infektion nicht selbstlimitierend unter dem Bild einer Durchfallerkrankung verlief, sondern chronisch mit den Zeichen einer Cholangitis und einer „idiopathischen“ Leberfibrose. Eine Suche nach den genetischen Ursachen der zugrundeliegenden angeborenen Abwehrschwäche führte zur Entdeckung von Mutationen im IL21R-Gen, das für den 538 Aminosäuren langen, transmembranösen Interleukin 21-Rezeptor kodiert (Kotlarz et al. 2013. J. Exp. Med. 210: 433-443).

Die IL21R-cDNA wurde im Jahre 2000 von gleich zwei Arbeitsgruppen veröffentlicht (Ozaki et al. 2000. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 11439-11444; Parrish-Novak et al. 2000. Nature 408: 57-63). Die Sequenzanalysen demonstrierten, dass es sich um einen Typ 1-Zytokin-Rezeptor handelt, der am engsten mit der  $\beta$ -Kette des Interleukin-Rezeptors 2 (IL2RB) verwandt ist. Er besitzt vier konservierte Cysteine, fünf N-Glykosilierungsstellen und ein WSXWS (-Trp195/214-Ser196/215-X197/216-Trp198/217-Ser199/218-) Motiv in der zweiten extrazellulären Fibronektin-Domäne, das für diese Rezeptor-Klasse typisch ist. Expressionsanalysen zeigten, dass das Protein von Natürlichen Killer (NK)-Zellen sowie T- und B-Lymphozyten synthetisiert wird. Damit ein funktionsfähiger IL21-Rezeptor entsteht, muss die  $\alpha$ -Kette mit einer  $\gamma$ -Kette ein Heterodimer bilden, ähnlich wie die Rezeptoren für die Interleukine 2, 4, 7, 9 und 15. Funktion des Proteins ist die Übermittlung von Signalen, die die Proliferation und Differenzierung lymphatischer Zellen steuern. Nach Bindung des IL21 an seinen Rezeptor phosphoryliert dieser intrazelluläre Regulator-Proteine. Dazu gehören die Janus-Kinasen 1 und 3 (JAK1 und JAK3) sowie die drei "signal transducer and activator of transcription" (STAT) 1, 3 und 5. Die bei den Patienten entdeckten Mutationen des IL21R-Gens führen dazu, dass der Transport des Rezeptors zur Plasmamembran gestört ist. Dadurch unterbleibt die Bindung des Liganden an seinen Rezeptor. Damit werden die Signalmoleküle nicht mehr phosphoryliert. Folge ist eine verminderte IL21-induzierte Proliferation der B-Zellen. Auch der Klassenwechsel der Immunglobuline ist beeinträchtigt. Darüber hinaus sind die Zytokin-Produktion der T-Zellen und die Zytotoxizität der NK-Zellen vermindert. Das Immunsystem ist deshalb außerstande, durch Viren oder Parasiten verursachte chronische Infektionen zu bekämpfen. Im Falle der einzelligen Kryptosporidien entwickelt sich eine persistierende Gallen- und Leberentzündung. Die inflammationsbedingten Vernarbungen können zu einem Leberversagen führen. Einzige Therapie ist eine frühzeitige allogene Blutstammzell-Transplantation. IL21 reguliert darüber hinaus die Bildung von Immunglobulin E (IgE) und Interferon  $\gamma$  (INFG) durch naive und Gedächtnis-B-Zellen. Eine ektope Synthese des Liganden in epidermalen Keratinozyten wurde in Patienten mit einer atopischen Dermatitis beschrieben. Normalerweise bildet die Haut jedoch kein IL21 und nur wenig IL21-Rezeptor. Der Ligand wird dabei von eingewanderten mononukleären Leukozyten produziert.

Das IL21R-Gen besteht aus zehn Exons, die sich über etwa 47 Kilobasen auf dem kurzen Arm des Chromosom 16 erstrecken. Es entstehen drei unterschiedliche Transkripte. Die Varianten 1 und 2 kodieren für dieselbe Isoform, während Variante 3 zusätzlich zum regulären Exon 2 noch das alternative Exon 2A aufweist, das infolge eines neuen ATG Startkodons in Exon 2A zur Synthese eines um 23 Aminosäuren längeren Signalpeptids (42 versus 19 Aminosäuren) führt.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die Protein-kodierenden Exons 2 (Transkript-Varianten 1-3) und 2A (Transkript-Variante 3) sowie 3 bis 9 des auf Chromosom 16p12.1 gelegenen IL21RGens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen