

## Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

# Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose Typ 4 (FHL4; MIM ID #603552) infolge von Mutationen im STX11-Gen (MIM ID #605014)

Die zytotoxische Wirkung natürlicher Killer (NK)-Zellen und zytotoxischer T-Lymphozyten (CTLs) ist essentiell für die Bekämpfung bakterieller, viraler und parasitärer Infektionen sowie für die Tumorabwehr. Nach einer T-Zell-Rezeptor-Stimulation bilden diese Zellen immunologische Synapsen (IS) aus, die den Kontakt mit der Antigen-präsentierenden Zelle (APC) herstellen und aus denen zytotoxische Granula freigesetzt werden, die diese Zelle abtöten sollen. Dazu werden Granzyme und andere Proteine vom Golgi-Netzwerk zu den Endosomen transportiert und hier sortiert. Anschließend verschmelzen die Endosomen mit Perforin-haltigen zytotoxischen Granula und bilden sogenannte reife zytotoxische Granula. Diese docken mit Hilfe des Proteins Rab27a an die Plasmamembran an. Munc13-4 triggert anschließend die Membranfusion, die unter Mitwirkung der Proteine Syntaxin 11 und Munc18-2 (STXBP2) abläuft. Dadurch werden die Inhaltsstoffe freigesetzt, die zu einer Zerstörung der Zielzelle mittels Caspase-abhängiger und -unabhängiger Apoptose führen.

Störungen dieses Prozesses resultieren in einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose. Dieses potentiell fatale Lymphozyten- und Makrophagen-Aktivierungssyndrom ist entweder angeboren (familiäre Form; Inzidenz etwa 1,2 Individuen pro 1 Million Einwohner pro Jahr) oder erworben und tritt vor allem im Rahmen von schweren Infektionskrankheiten (vor allem EBV), Tumorleiden (z. B. Leukämien, Lymphome) und Autoimmunerkrankungen (z. B. SoJIA (M. Still), SLE) auf. Es kommt zu einer vermehrten Zytokin-Ausschüttung und zu einer Proliferation von CD8-positiven T-Lymphozyten und Makrophagen, die die Organe infiltrieren. Gleichzeitig führt die Unfähigkeit, die Antigen-präsentierenden Zellen zu eliminieren, zu einer andauernden Stimulation des Immunsystems.

Klinisch präsentiert sich die hämophagozytische Lymphohistiozytose infolge der gesteigerten Zytokin-Produktion („Zytokinsturm“) als exzessive Inflammation, die unbehandelt zu einem progressiven Multiorganversagen führen kann. Prolongiertes hohes Fieber, eine Hepatosplenomegalie, eine Lymphknotenvergrößerung, ein Ikterus, Hautausschläge, Blutungen sowie ein Perikard- und/oder Pleuraerguß sind charakteristische Symptome. Krampfanfälle und Hirnnervenlähmungen können ebenfalls auftreten. Laboruntersuchungen zeigen eine Anämie und/oder Neutropenie und/oder Thrombopenie, eine Hyperlipidämie, ein erniedrigtes Fibrinogen, erhöhte Leberwerte, eine Hyperbilirubinämie, eine Hyperferritinämie (typischerweise > 500 ng/ml), eine Hypoalbuminämie und eine Hyponatriämie. Diagnostisch wegweisend sind ein erhöhtes lösliches CD25 (sCD25; Il-2-Rezeptor; >2400 U/ml) und eine fehlende NK-Zell-Aktivität. Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Dies trifft auch auf die primäre, angeborene Form zu, bei der hypomorphe Mutationen zu einem Erkrankungsbeginn erst im Erwachsenenalter führen können (Zhang et al. 2011. Blood 118: 5794-5798). Typisch ist jedoch ein Beginn innerhalb des ersten Lebensjahres (etwa 70-80 % der Fälle).

Die hereditäre hämophagozytische Lymphohistiozytose wird zur Zeit in fünf Typen eingeteilt. Beim Typ 1 ist die genetische Ursache bislang unbekannt, während die Subtypen 2, 3, 4 und 5 durch Mutationen in den Genen PRF1, UNC13D, STX11 und STXBP2 verursacht werden, die für die Proteine Perforin, Munc13-4, Syntaxin 11 und Syntaxin-bindendes Protein 2 (auch Munc18-2 oder Munc18B genannt) kodieren.

Syntaxin 11 ist ein Mitglied der Familie der SNARE ("soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor")-Proteine, die auf der Vesikel-Oberfläche und auf Zielzellen v ("vesicle")- und t ("target")-SNARE-Komplexe bilden, die die Fusion von biologischen Membranen katalysieren. Es findet sich auf den Membranen von späten Endosomen und Lysosomen und ermöglicht durch Bindung an das Protein Vti 1b die Fusion der späten Endosome zum Lysosom. Autosomal rezessiv vererbte Mutationen des STX11-Gens führen dementsprechend zu einer Inhibierung dieses Fusionsprozesses. Betroffen sind nach heutigem Kenntnisstand vor allem Türken und Kurden, während im Mittleren Osten vorrangig Perforin-Mutationen gefunden werden. Insgesamt scheint die Erkrankung milder zu verlaufen als die Subtypen 2 und 3 und sich auch eher später zu manifestieren.

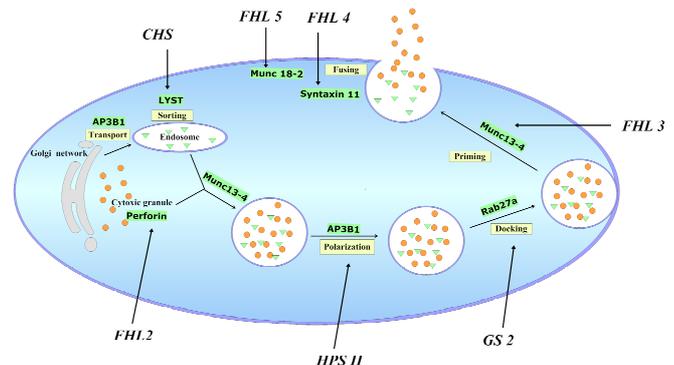


Abbildung aus: Tang und Xu, TheScientificWorldJOURNAL 11: 697-708

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das Protein-kodierende Exon 2 des STX11-Gens auf Chromosom 6q24.2 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. eine Woche