

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (27)

# Schwere Influenza bei Defekt des IRF7

Volker Wahn, Berlin

Bereits seit einigen Jahren sind Immundefekte bekannt, bei denen keine allgemeine, sondern nur eine selektive Infektanfälligkeit gegenüber bestimmten Erregern besteht. In dieser Serie wurde bereits mehrfach über solche Defekte berichtet (z.B. atypische Mykobakterien, Candida, Herpes-simplex-Enzephalitis). Auf Basis der Arbeit von Ciancanelli et al. (2015) muss nun auch die Anfälligkeit gegenüber schwerer Influenza dazu gerechnet werden, auch wenn bisher nur 1 Patient beschrieben wurde [1].

## Indexpatient

Die Indexpatientin war ein 7-jähriges Mädchen, das ein lebensbedrohliches ARDS nach der Primärinfektion mit H1N1-Influenza entwickelt hatte. Abgesehen davon hatte sie keine besondere Infektneigung, weder gegenüber anderen Viren noch gegenüber anderen Mikroorganismen. Mittels Whole Exome Sequencing

konnte eine Compound-heterozygote Mutation im *IRF7*-Gen nachgewiesen werden. Beide Eltern waren einfach heterozygot für je eine der beiden Mutationen.

## Rolle von IRF7

IRF7 (Interferon regulatory factor 7) ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Tran-

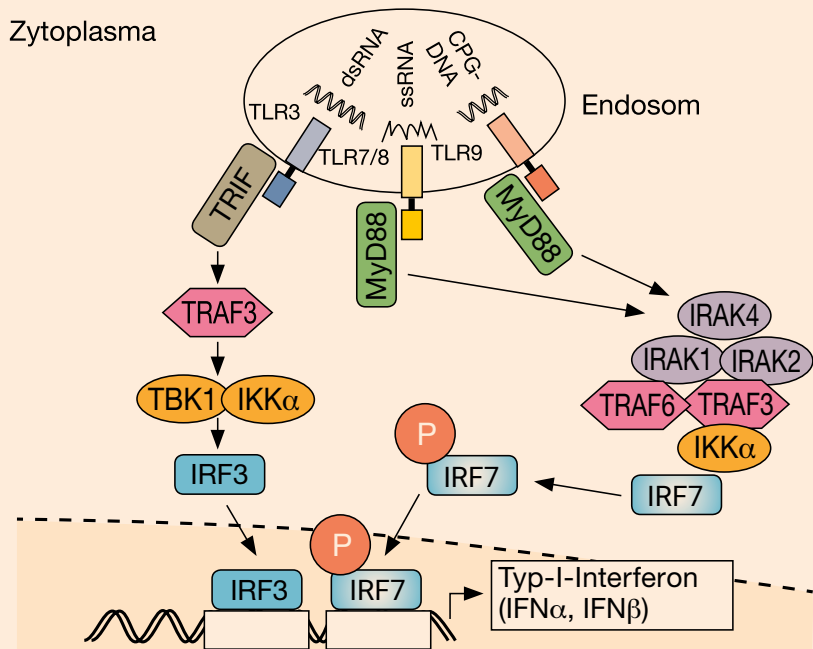
skription von Interferongen des Typ I (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\epsilon$ , IFN $\kappa$ , IFN $\omega$ ) und Typ III (IL29, IL28A, IL28B) verantwortlich ist. Die identifizierte Compound-heterozygote Mutation muss funktionell als Loss-of-Function-Mutation angesehen werden. Dabei bewirkt die eine heterozygote Mutation die Blockade der IRF7-Phosphorylierung, die andere führt zur Blockade des nukleären Exports.

Abbildung: Signale über IRF7

Während einige Toll-like-Rezeptoren (TLR) auf der Zelloberfläche exprimiert sind, gilt dies nicht für die endosomal lokalisierten TLR3, TLR7/8 und TLR9. Diese können unterschiedliche Nukleinsäurestrukturen, wie sie z. B. in bestimmten Viren vorhanden sind, erkennen. So werden durch Aktivierung des TLR3-Signalwegs die Moleküle TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ ), TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3), TBK1 (TANK-binding kinase 1), IKK (inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase) und schließlich IRF3 (interferon-regulatory factor 3) getriggert. Die Signalwege über TLR7/8 und TLR9 nutzen anstelle von TRIF das Adaptermolekül MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88). Nach Aktivierung

terleukin-1 receptor-associated kinase), TRAF3, TRAF6 und IKK $\alpha$  weiterleitet. IRF7 interagiert mit IKK $\alpha$  und wird dabei phosphoryliert. Anschließend kann das IRF7 in den Zellkern transloziert werden, wo es nach Bindung an ISRE (IFN-stimulated response element) die Transkription der Gene für Typ-I-Interferone ( $\alpha$  und  $\beta$ ) bewirkt. Es wird verständlich, dass bei Fehlen von IRF7 die Synthese von Typ-I-Interferonen beeinträchtigt ist und Influenza-Viren intrazellulär nur insuffizient kontrolliert werden können.

Zytoplasma



Funktionelle Untersuchungen an Leukozyten, plasmazytoiden dendritischen Zellen, Fibroblasten und induzierten pluripotenten Stammzellen lassen die Folgen der molekularen Defekte erkennen:

1. Reduzierte Produktion von Typ-I- und Typ-III-Interferonen.
2. Verstärkte Replikation von Influenza-Viren.

## Immunität gegenüber Influenza

Wie kann man nun die gestörte Influenza-Immunität durch den beschriebenen genetischen Defekt verstehen?

Das Influenza-Virus gehört zu den umhüllten Viren mit einer einzelsträngigen,

segmentierten RNA, die im Endosom von den beiden Rezeptoren TLR7 und TLR8 erkannt wird.

Wie alle anderen Viren auch löst natürlich das Influenza-Virus spezifische Reaktionen von B- und T-Zellen aus. Diese sind hinlänglich bekannt. Weniger bekannt ist, dass auch das angeborene Immunsystem involviert wird. In der Abbildung wird der Signalweg erläutert, über den IRF7 zur Transkription von Typ-I-Interferonen führt, die in nicht infizierten Zellen ein antivirales Stadium erzeugen können.

## Fazit

Auch bei einer schwer verlaufenden Influenza-Infektion kann ein genetischer

Defekt für den außergewöhnlichen Verlauf verantwortlich sein.

**Prof. Dr. med. Volker Wahn**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)

## Literatur

- 1 Ciancanelli MJ, Huang SX, Luthra P et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science*. 2015; 348(6233): 448-53
- 2 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(6): 453-60

*Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO*