

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (28)

Defekt des Interleukin 7 (IL-7)

Volker Wahn, Berlin

Auf das Thema „Generalisierte Warzen“ wurde im Rahmen dieser Serie bereits eingegangen (Pädiatr Allergol 16, 30 (2013)). Dabei war eine der möglichen Ursachen für generalisierte Warzen die idiopathische CD4-Lymphopenie, die nur in seltenen Fällen auf monogene Defekte zurückgeführt werden kann. 2015 wurde nun ein Gendefekt von IL-7 beschrieben [1].

Generalisierte Warzen und schwere Begleiterkrankungen

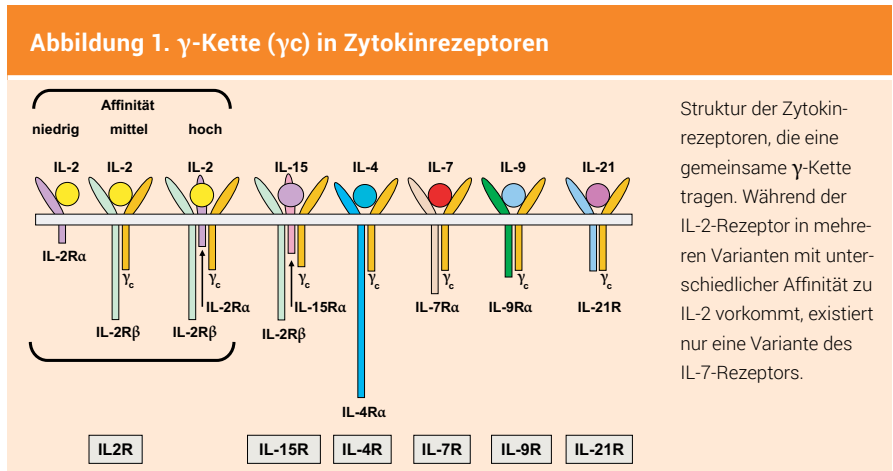
Die Autoren berichteten über 3 erwachsene Patienten mit folgenden klinischen Problemen:

- Über mehr als 20 Jahre bestehende generalisierte Warzen (3/3).
- Meningitis mit *Cryptococcus neoformans* (2/3).
- Rezidivierendes Plattenepithelkarzinom an sonnenexponierten Arealen der Haut (1/3).
- Weitere Hauterscheinungen mit histochemischem Nachweis von HPV-3.

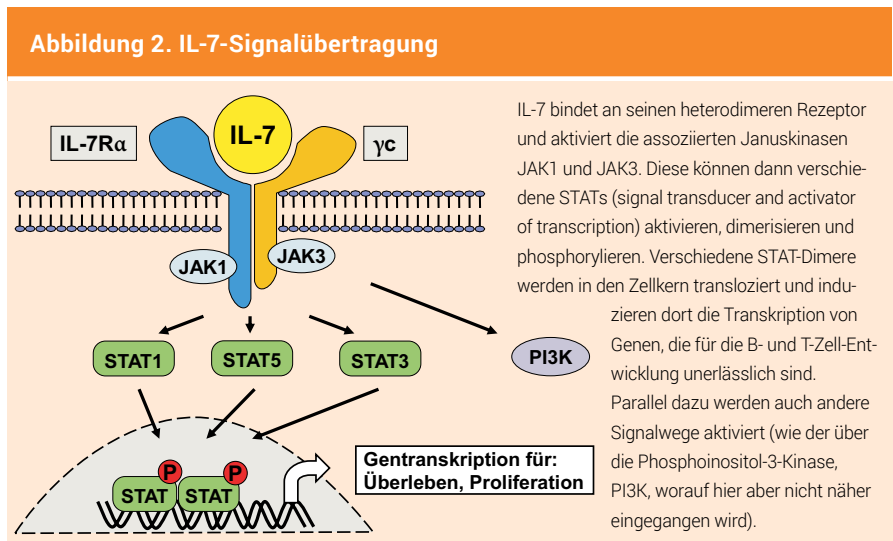
Immunologisch waren bei allen Patienten die Anzahl der CD4⁺-T-Zellen dramatisch auf Absolutwerte von 31/μl, 36/μl und 48/μl (Norm: 300–1400) vermindert. Genetisch konnte mittels Whole Exome Sequencing und Sanger Sequenzierung eine homozygote Nonsense-Mutation im IL-7-Gen nachgewiesen werden, die für ein Stopp-Codon kodiert. Folgerichtig konnte in vitro praktisch keine IL-7-Synthese induziert werden.

Zytokinrezeptoren mit gemeinsamer γ-Kette

Um die Zusammenhänge zu verstehen, seien hier zunächst die Zytokinrezeptoren dargestellt, die eine gemeinsame γ-Kette tragen (Abb. 1).



modifiziert nach Kovanen u. Leonard 2004



modifiziert nach Lin et al. 2017

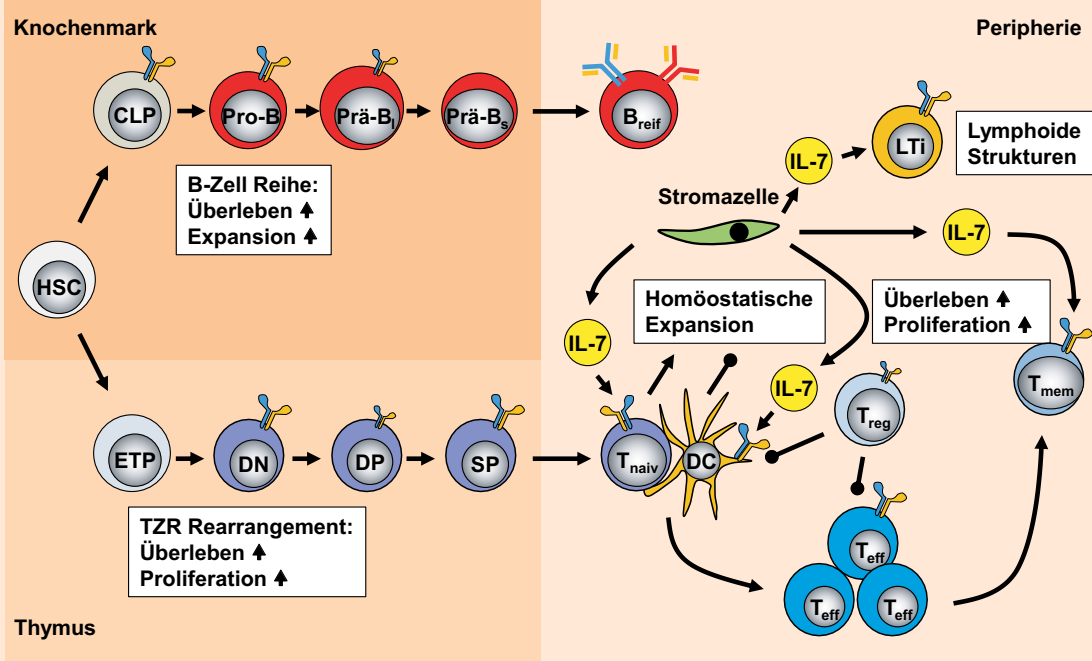
Der IL-7-Rezeptor

Das Fehlen der gemeinsamen γ-Kette führt zum X-chromosomal vererbten schweren kombinierten Immundefekt,

SCID. Aber auch das Fehlen der α-Kette des IL-7-Rezeptors führt zum SCID. Daher ist die Bedeutung dieses Rezeptors kurz in Abbildung 2 illustriert.

Abbildung 3. Rolle der IL-7R-Expression

Die Expression des IL-7R ist Voraussetzung für die Wirkung von IL-7. Hämatopoetische Stammzellen (HSC) tragen noch keinen IL-7R, während er auf CLP (common lymphoid progenitors) schon exprimiert wird. Auf großen Prä-B-Zellen (Prä-B_I) wird er dann wieder herunterreguliert und ist auf kleinen Prä-B-Zellen (Prä-B_s) nicht mehr nachweisbar. Was die T-Zell-Entwicklung angeht, tragen frühe Progenitorzellen (ETP,



early T cell lineage progenitor) im Thymus noch keinen IL-7R. Doppelt negative T-Zellen (DN), die weder CD4 noch CD8 tragen, exprimieren dann diesen Rezeptor. Auf doppelt positiven Zellen wird er herunterreguliert, auf einfach positiven T-Zellen wieder normal exprimiert. Naïve T-Zellen tragen IL-7R, während dieser nach Aktivierung nur bei wenigen Effektor-T-Zellen erhalten bleibt. Aus diesen können sich Memory-T-Zellen entwickeln. Auch LTI (lymphoid tissue inducer, Non-T-Zellen) und dendritische Zellen (DC) exprimieren IL-7R. Die Produktion von IL-7 wird ausschließlich durch Stromazellen bewerkstelligt.

modifiziert nach Mackall et al. 2011

Die Interaktion zwischen IL-7 und seinem Rezeptor ist für verschiedene Immunfunktionen essenziell. Besonders wichtig ist das IL-7 für die frühe B- und T-Zell-Entwicklung im Knochenmark. Die Einflüsse auf B- und T-Zellen sind in Abbildung 3 genauer dargestellt.

Es ist bemerkenswert, dass die Patienten das Erwachsenenalter erreicht haben, führt doch das Fehlen der α -Kette des IL-7-Rezeptors zu einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), bei dem die Kinder ohne Stammzelltransplantation das Ende des 1. Lebensjahres nicht erreichen. Es wird spekuliert, dass das Stromalymphopoietin im Thymus (TSLP), das ebenfalls Signale über den IL-7R liefern kann, einen Teil der Rolle von IL-7 übernehmen kann. Ebenso ist im

Moment spekulativ, ob eine Therapie mit rekombinantem IL-7 den Immundefekt korrigieren kann.

NEU! **➔ Hier** werden diese Abläufe und weitere Informationen zur biologischen Rolle von IL-7 in einem Video kurz besprochen.

Fazit

Das Fehlen von IL-7 ist zwar nicht so gravierend wie das Fehlen der α -Kette des IL-7R, dennoch können betroffene Patienten an schwerwiegenden Infektionen leiden. Es ist also sinnvoll, bei Patienten mit idiopathischer CD4-Lymphopenie auch nach diesem Gendefekt zu suchen.

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

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

Literatur

- Horev L et al. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(6): 1082-4
- Kovanen PE und Leonard WJ Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 2004; 202: 67-83
- Lin J et al. The role of IL-7 in Immunity and Cancer. *Anticancer Res* 2017; 37(3): 963-967
- Mackall CL et al. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(5): 330-42