

XIAP und SAP-Expression; NK-T-Zellen

Für die Bestimmung der absoluten Zellzahlen benötigen wir ein Differenzialblutbild, bitte faxen unter: 0731/500-57102

Material	Heparinblut	5 ml
Präanalytik	Transport	innerhalb \leq 24 h bei Raumtemperatur
Besonderheiten	gesunde Kontrolle erforderlich!	
Methode	Durchflusszytometrie	
Analysendauer	1 - 2 Tage	
Durchführung	täglich	
Akkreditiert	ja	

Indikation	<ul style="list-style-type: none">• Klinischer Verdacht auf eine primäre (familiäre) hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) bzw. des x-linked lymphoproliferativen Syndroms (XLP1 oder XLP2)• Verdacht auf XIAP-Defizienz bei einer Subgruppe von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung
-------------------	---

untersuchte Populationen	<ul style="list-style-type: none">• intrazelluläre Expression von SAP• intrazelluläre Expression von XIAP <p>in T-Zellen, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und B-Zellen</p> <ul style="list-style-type: none">• außerdem Anteil der invarianten NK-T-Zellen (iNK-T) durch Bestimmung der Vα24 exprimierenden T-Zellen
---------------------------------	--

Referenzbereiche	<ul style="list-style-type: none">• SAP: >95% der T- und NK Zellen (MSFI SAP in T-Zellen > 6)• XIAP: > 95% der T-, B- und NK-Zellen (MSFI XIAP in Ly > 3,5)• iNK-T-Zellen: > 0,02% der T-Zellen bzw. > 0,23 / μl <p>Bei betroffenen Patienten können je nach Mutation SAP oder XIAP komplett fehlen oder eine Restexpression vorhanden sein, welche sich dann aber als ein Peak mit reduzierter Fluoreszenzintensität darstellt. Daher wird auch der Mean-Shift der Fluoreszenzintensität (MSFI) analysiert. Für XLP1- Patienten ist ein komplettes Fehlen der iNK-T Zellen beschrieben, bei XLP2 Patienten kann eine reduzierte oder normale Anzahl vorliegen. Cave: In sehr jungen Patienten mit hohen T-Zell Zahlen kann der relative iNK-T Anteil falsch erniedrigt sein – das Beurteilen der absoluten Zellzahl ist hier zuverlässiger.</p>
-------------------------	---

Zusätzliche Informationen

Mutationen im *SH2D1A* Gen, das für das „signaling lymphocytic activation molecule“ = **SLAM-Associated Protein, SAP** kodiert, verursachen das X-linked lymphoproliferative Syndrom 1 (**XLP1**), welches nach dessen Erstbeschreiber auch als **Purtilo-Syndrom** bezeichnet wird. Die Erkrankung ist in ca. 58% der Patienten charakterisiert durch eine fulminante Mononucleose/ EBV-assoziierte hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH, s. auch Beschreibung Perforin-Expression), durch Lymphome und Dysgammaglobulinämie. Fehlt SAP, führt dies zu gestörten NK- und zytotox. T-Zell Antworten gegen EBV-infizierte Zellen. Dies führt zur B-Zell Akkumulation und dem Persistieren von inflammatorischen Immunreaktionen. Außerdem ist SAP auch wichtig für normale T-Zell abhängige humorale Immunantworten und für die Entwicklung der sogenannten invarianten natürlichen Killerzellen ((i) NK-T –Zellen). SAP wird in NK, NK-T, CD4+ und CD8+ T-Zellen aber nicht in B-Zellen exprimiert (die Untersuchung von B-Zellen dient hier als interne Negativ-Kontrolle).

Die Defizienz des **X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)** führt zum X-linked proliferativen Syndrom 2 (**XLP2**) und ist durch Mutationen im *BIRC4* Gen verursacht. Über 90% der Patienten mit XIAP Defizienz entwickeln ein HLH – mit oder ohne Assoziation mit EBV oder anderen Virusinfektionen (z.B. CMV, HHV6). Außerdem kann sich eine XIAP Defizienz auch in einer inflammatorischen Darmerkrankung (inflamm. bowel disease, IBD) mit der Charakteristik eines Morbus Crohn manifestieren, entweder in Verbindung mit einem HLH oder isoliert auftretend. XIAP gehört zu einer Proteinfamilie, welche starke anti-apoptotische Wirkungen haben. Im Gegensatz zu SAP wird XIAP ubiquitär exprimiert. Der Zusammenhang des Verlustes der anti-apoptotischen Wirkung bei XIAP-Defizienz mit der Entstehung einer HLH ist unklar. XIAP defiziente T-Zellen haben eine höhere Sensitivität für restimulierungs-induzierten Zelltod. Es wird postuliert, dass diese höhere Sensitivität für Apoptose zu ineffektiver Beseitigung virus-infizierter Zellen und damit zu HLH führen könnte. Während iNK-T Zellen bei SAP-Defizienz komplett fehlen, sind sie bei XLP2 in der Regel reduziert, da sie sensitiver für Apoptose sind als konventionelle T-Zellen und ihr Überleben daher abhängiger von XIAP ist, können aber auch in normaler Anzahl vorhanden sein. XIAP ist außer in anti-apoptischen in vielen weiteren Signalwegen involviert, auch eine direkte Rolle in der angeborenen Immunität und der negativen Regulation von Inflammation ist beschrieben.

Invariante Natürliche Killer T- Zellen (iNK-T Zellen) stellen eine eigene Untergruppe der Zellen des angeborenen Immunsystems dar. Sie exprimieren sowohl NK- als auch T-Zell Marker und einen semi-invarianten T-Zellrezeptor, der durch $V\alpha 24-J\alpha 18$ und $V\beta 11$ Ketten charakterisiert ist, wobei die β -Kette etwas variabel sein kann. Das Fehlen oder erniedrigte iNK-T Zellen ist assoziiert mit diversen Autoimmunerkrankungen und außerdem mit XLP1- und 2 (s.o.).