

Die Architektur des FCGR2/3 Locus und dessen diagnostische Relevanz

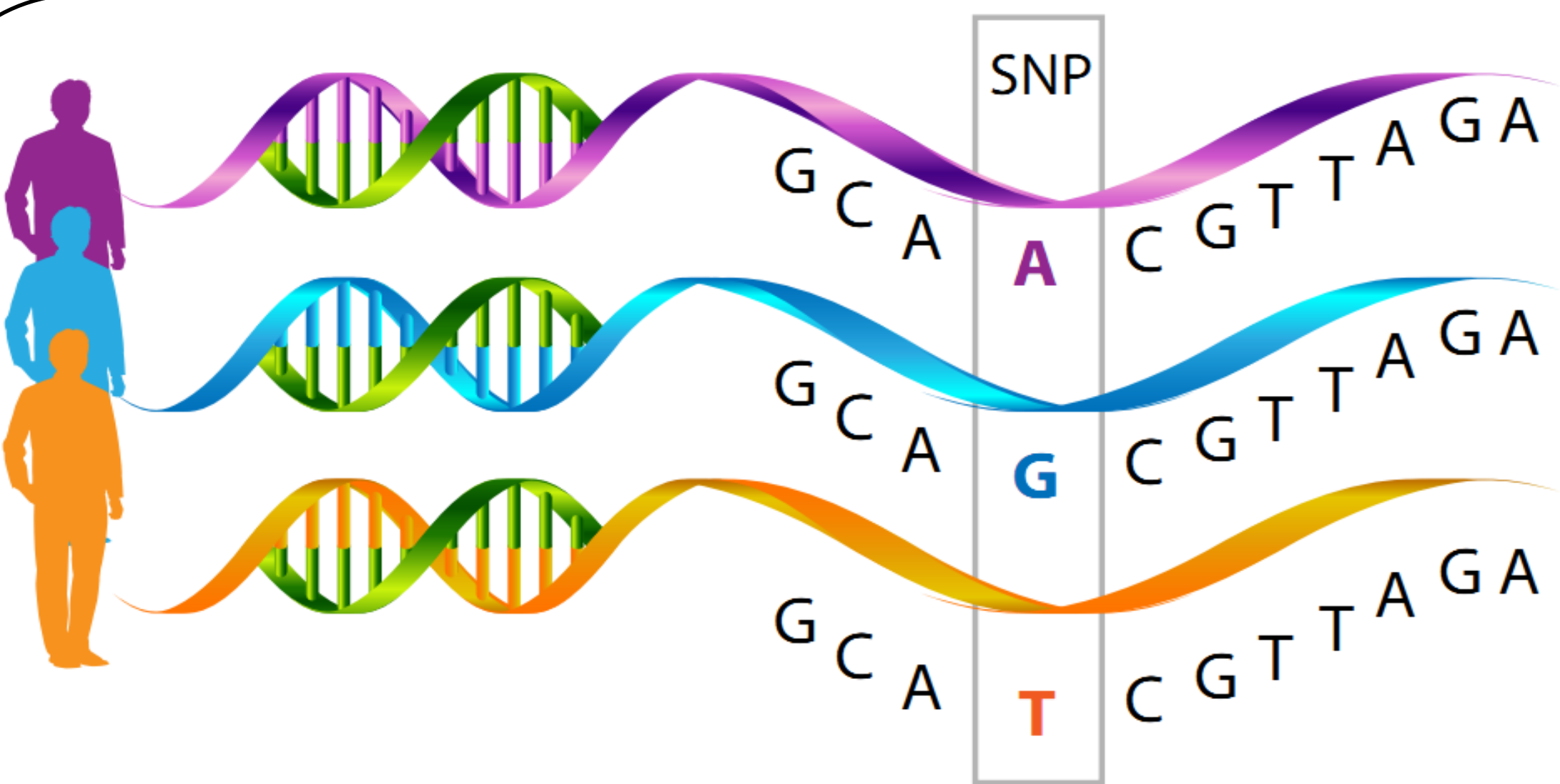
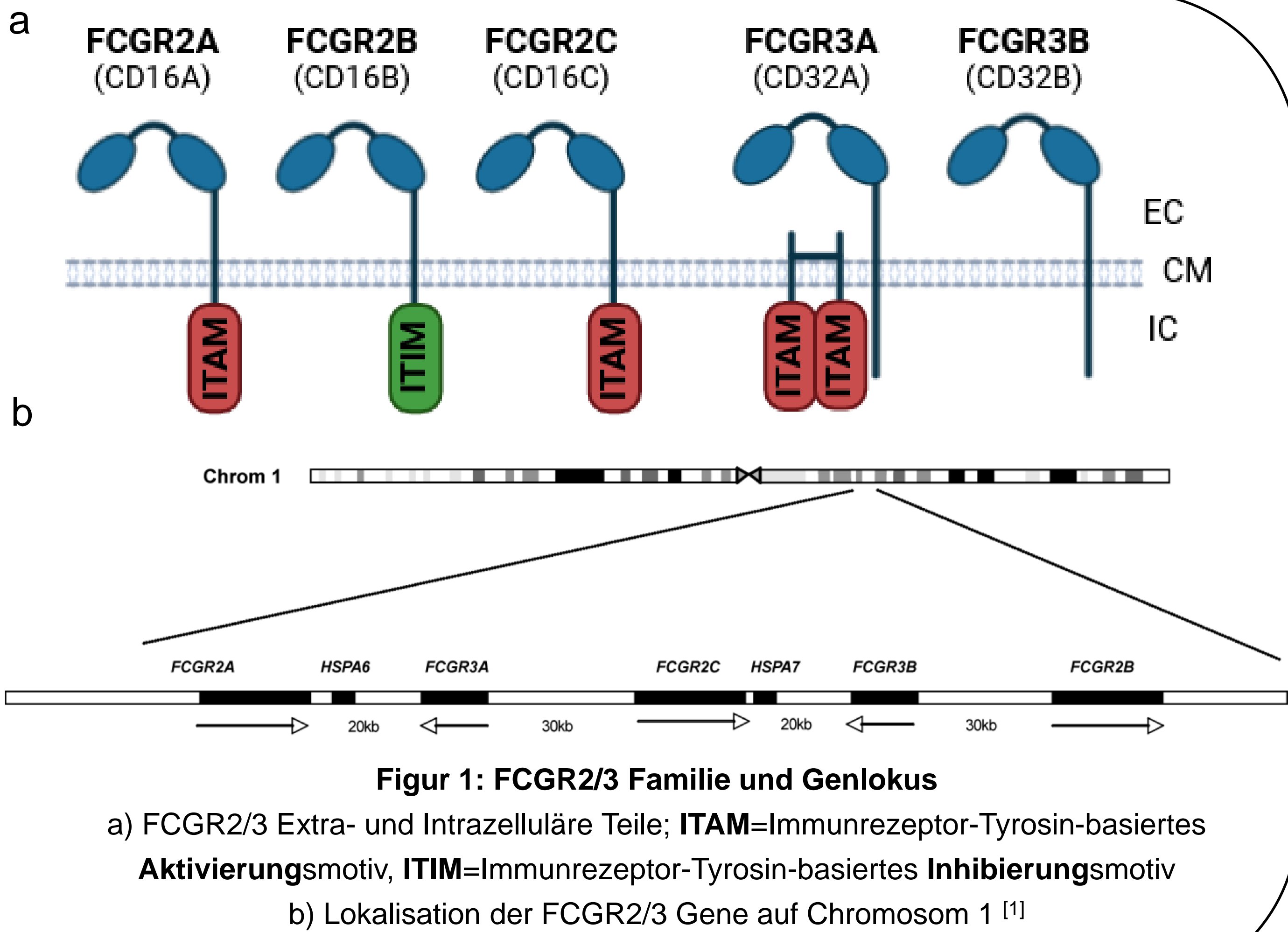
M. Wipplinger¹, E. Thaler¹, M. Bublitz-Meier¹, C. Gassner¹

¹ Institute of Translational Medicine, Private University in the Principality of Liechtenstein, 9495 Triesen, Liechtenstein

FC-Rezeptoren (FCR) erkennen spezifisch den FC-Teil von Antikörpern und lösen unterschiedliche Aktivitäten in verschiedenen Immunzellen aus. Es gibt Rezeptoren für alle Antigenklassen, die über ihre intra-zellulären Domänen verschiedene Immunantworten modulieren, nachdem sie auf der Aussenseite der Zelle durch Antigen-Antikörper-Komplexe aggregiert wurden. Je nach Rezeptor können diese Signale entweder aktivierend (ITAM) oder inhibierend (ITIM) auf die weitere Immunantwort wirken (**Fig.1a**).

In unserer Studie beschäftigen wir uns mit den FC-Gamma Rezeptoren 2 und 3 (**FCGR2/3**). Zu diesen zählen FCGR2A, 2B und 2C (CD16) und FCGR3A und 3B (CD32). FCGR2A/C und FCGR3A wirken aktivierend auf das adaptive Immunsystem, während FCGR2B inhibierend agiert (**Fig.1a**).

Obwohl diese Rezeptoren mit mehreren Autoimmunkrankheiten wie rheumatischer Arthritis und Lupus ^[2] in Verbindung gebracht werden, ist der exakte Aufbau ihres Genlokus bisher nur mangelhaft erklärt. Alle 5 Gene befinden sich in unmittelbarer Nachbarschaft auf Chromosom 1 und weisen enorme Homologien auf (**Fig.1b**). Das erschwert die Beschreibung der einzelnen Gene und des FCGR-Lokus insgesamt. Zusätzlich erschweren Gendeletionen und Genduplikationen reibungslose Gendiagnosen, um die Rolle der individuellen genetischen Variation der FCγRs, z.B. bei Autoimmunerkrankungen vollständig zu verstehen.

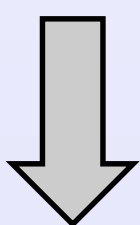
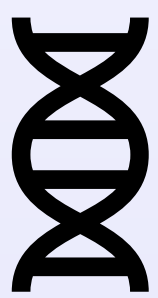


Figur 2: Beispiel für einen Single Nucleotide Polymorphismus;
<https://www.nutrigeneticspecialists.com/single-post/2017/03/27/what-is-a-snp>

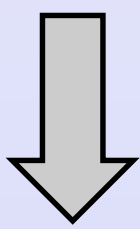
Polymorphismen bezieht sich in der Genetik auf das Vorhandensein von zwei oder mehr Varianten einer bestimmten DNA-Sequenz, die bei verschiedenen Personen oder Populationen auftreten können (**Fig.2**). Die häufigste Art von Polymorphismus umfasst eine Variation an einem einzigen Nukleotid (auch als Einzelnukleotid-Polymorphismus oder SNP bezeichnet, oder auch „single nucleotide variant“, SNV). Andere Polymorphismen können Verkürzungen (Deletionen), oder Verlängerungen (Insertionen, Duplikationen) bestimmter DNA-Regionen betreffen.

Ein **Haplotyp** ist eine Aneinanderreihung (perlschnurartig) genomischer Varianten (bzw. Polymorphismen), die dazu neigen, gemeinsam vererbt zu werden. Haplotypen können komplett unterschiedliche Längen haben. Ein spezifischer Haplotyp ist eine einzigartige Kombination von Varianten, die sich auf einem Chromosom nahe beieinander befinden.

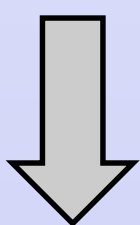
Haplotypische Sequenzierungen des FCGR2/3 Locus



Identifizierung von Haplotypen, bzw. von Deletions-/Insertions-Bruchpunkten



Assoziation bestimmter Haplotypen mit (Auto-Immun) Erkrankungen

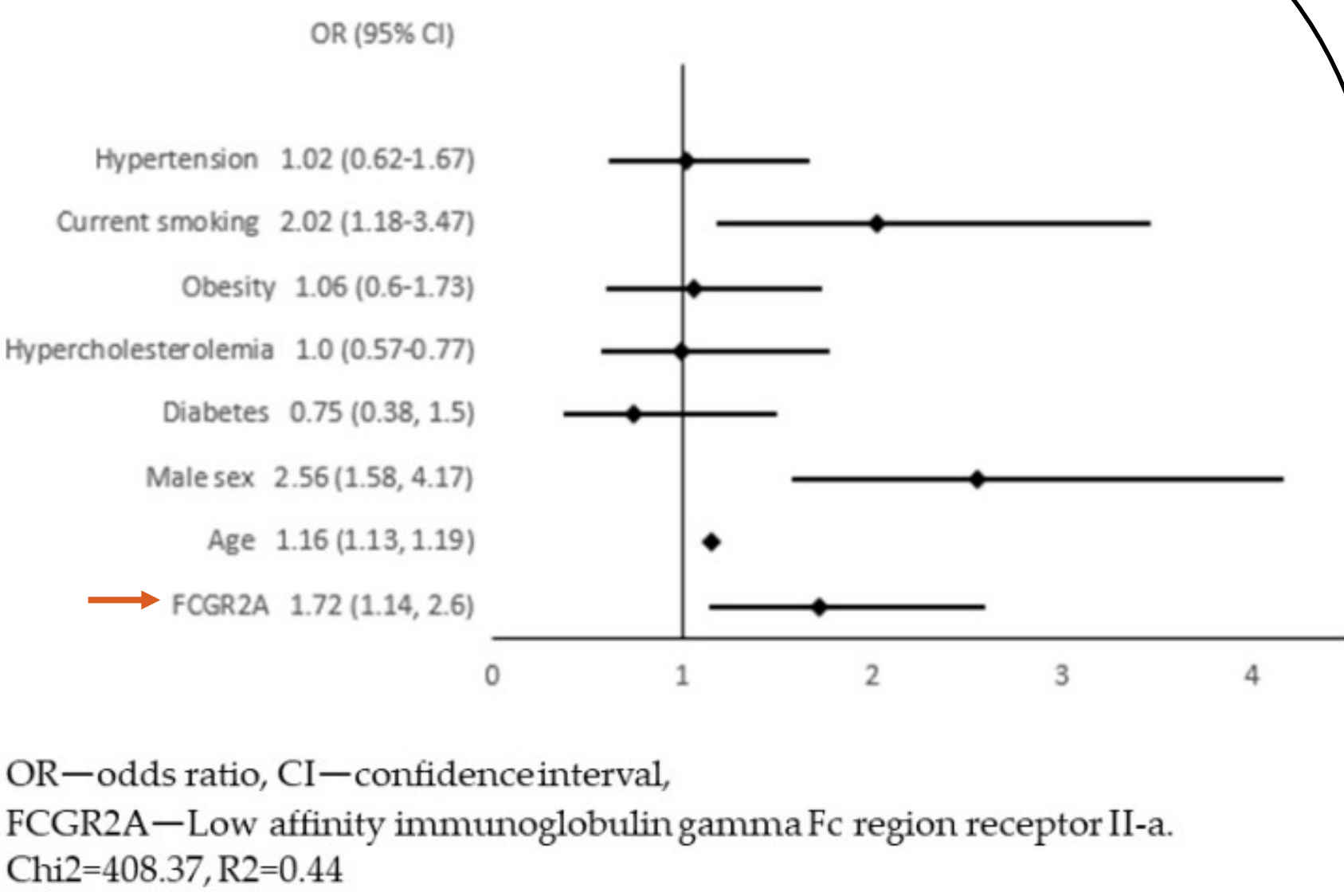


Verwendung als Diagnostischer Marker (siehe exemplarische Publikationen)



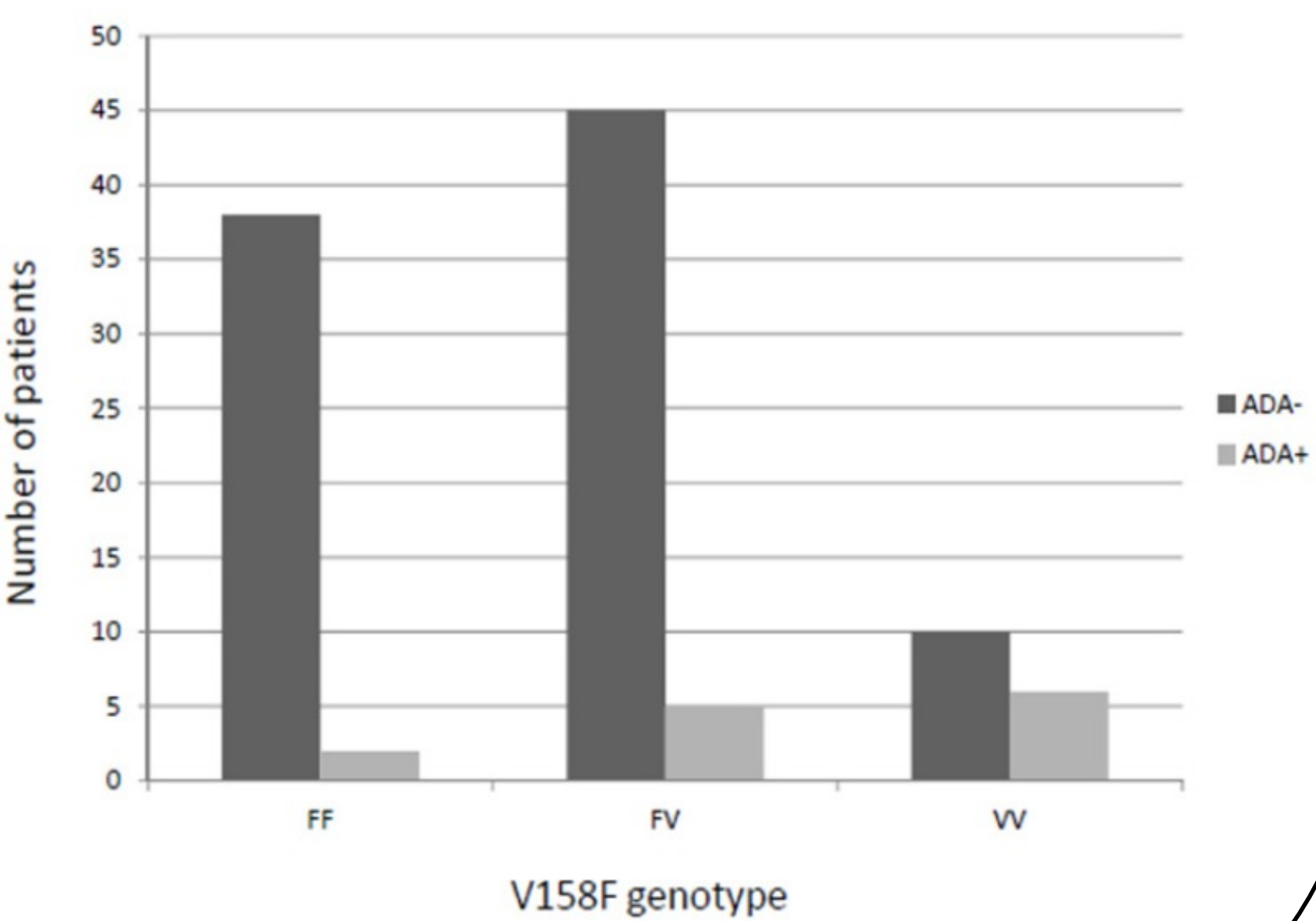
FCGRs in Diagnostik

Atherosklerose
 In einer kürzlich durchgeführten schwedischen Studie an Atherosklerose Patienten wurden 92 kardiometabolische Biomarker im Zusammenhang mit Plaque Bildung in der Karotis Arterie untersucht. Nach Anpassung an die traditionellen Risikofaktoren in der multivariaten Analyse zeigte nur der **FCGR2A** eine signifikante Korrelation (**Fig.3**). Der bekannte Polymorphismus rs1801274 (c.497G>A, p.Arg131His) könnte einen Einfluss auf die Diagnose haben ^[3].



Figur 3: Multivariante Analyse für Atherosklerose Risikofaktoren

Entzündliche Darmerkrankung
 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa zeigen häufig anti-drug Antikörper (ADA) gegen ihre Anti-TNF-Behandlung. Es wurde festgestellt, dass der **FCGR3A**-Polymorphismus rs396991 (V158F) die Produktion von ADA begünstigt (**Fig.4**) und daher als Biomarker für Art und Dosis der Anti-TNF-Behandlung bei IBD-Patienten verwendet werden kann ^[4].



Figur 4: FCGR3A V158F Effekt auf ADA