

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

NLRP12-assoziierte Erkrankung / familiäre Kälteurtikaria 2
(MIM ID #611762)
infolge einer Mutation im NLRP12-Gen (MIM ID #609648)

Das ursprünglich auch MONARCH1 und PYPAF7 genannte, in Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimierte NLRP12-Gen kodiert für das Protein NALP12. Dieses "NACHT domain, leucine-rich repeat, and PYD-containing protein" 12 ist ein zytoplasmatisches Protein aus der CATERPILLER-Proteinfamilie. Es besteht aus einer aminoterminalen Pyrin-Domäne (PYD), einer NACHT- und einer NACHT-assoziierten Domäne und einer carboxylterminalen Region von Sequenzwiederholungen (LRR), die reich an der Aminosäure Leucin ist. Die N-terminale PYD-Domäne bindet Effektor-Moleküle wie den proapoptotisch wirksamen "Fas-associated factor 1" (FAF-1), während die NACHT-Domäne ATPase-Aktivität besitzt und die Oligomerisierung reguliert. Die C-terminale Region soll ebenfalls für Protein-Interaktionen und die Erkennung von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern ("pattern"; PAMPs) verantwortlich sein. NLRP12 gehört somit zusammen mit den membrangebundenen "Toll-like"-Rezeptoren (TLR) und den ebenfalls zytosolischen NOD-Proteinen zu einem Abwehrsystem, das Bakterien und Viren sowie endogene Streßsignale erkennt und damit eine eminent wichtige Rolle im angeborenen Immunsystem spielt.

Im Gegensatz zu dem vom NLRP3-Gen kodierten NALP3 ist NALP12 jedoch nicht Bestandteil eines Inflammasoms, das als Proteinkomplex aus intrazellulärem Sensor, Procaspase-1 und dem Adaptorprotein ASC ("apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain") für die Aktivierung der Caspase-1 und damit die Prozessierung und Freisetzung der proinflammatorisch wirksamen Zytokine Interleukin (IL)-1 β und Interleukin-18 verantwortlich ist. Es hat auch keine proinflammatorische Wirkung, sondern hemmt im Gegenteil die IRAK1- und NIK-vermittelte Aktivierung des "nuclear factor" (NF)- κ B. In Übereinstimmung mit diesen *in vitro*-Daten führt eine NLRP12-Defizienz bei Mäusen zu einer Entzündung im Bereich des Kolons, die die kolorektale Tumorentstehung begünstigt. Ursache ist eine überschießende NF- κ B- und ERK ("extracellular signal-regulated kinase")-Aktivierung in Makrophagen.

Beim Menschen resultieren autosomal dominant vererbte Mutationen des NLRP12-Gens dagegen in einem Krankheitsbild, das der durch ebenfalls autosomal dominant vererbte Mutationen des NLRP3-Gens verursachten familiären Kälteurtikaria ("familial cold autoinflammatory syndrome", FCAS) gleicht. Deshalb wird diese NLRP12-assoziierte Erkrankung auch als FCAS 2 bezeichnet. Die betroffenen Patienten leiden an zumeist Kälte-induzierten Fieberepisoden, die bereits in der Neugeborenenperiode oder aber erst im Erwachsenenalter beginnen können, etwa 2-15 Tage dauern und etwa alle drei Wochen auftreten. Das Fieber kann auf über 40 °C steigen und ist typischerweise begleitet von Arthralgien und Myalgien. Eine Urtikaria des Gesichts, der Arme und des Stamms, Bauchschmerzen, Erbrechen, Aphten und eine Lymphadenopathie sind weitere beschriebene Begleitsymptome. Die Länge der Episoden läßt sich durch Kortikosteroide verkürzen.

Funktionelle Untersuchungen zeigten, daß die bislang identifizierten Stopkodon- und Spleißstellen-Mutationen zu einer erhöhten NF- κ B-Aktivität und einer Aktivierung der Caspase-1 führen. Dementsprechend ist die Bildung von IL-1 β in den mononukleären Blutzellen um das 80-175fache gesteigert. Eine Behandlung mit dem IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra war bei einem Patienten jedoch nur vorübergehend erfolgreich, denn es kam zu einer Reaktivierung der IL-1 β -Sekretion bei dauerhaft erhöhten IL-1Ra- und IL-6-Spiegeln.

Bei Patienten mit Aminosäure-Austausch-Mutationen ließen sich dagegen normale IL-1 β -Konzentrationen nachweisen. Nach PAMP-Exposition wurden von den Monozyten der Patienten jedoch größere Mengen IL-1 β sezerniert als von den Kontrollzellen. Ein ähnlicher, aber dramatischerer Anstieg der IL-1 β -Sekretion wird bei Patienten mit der schwersten CAPS (Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome)-Form, dem CINCA ("chronic infantile neurological, cutaneous, and articular")-Syndrom, beobachtet.

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

Methode: Die DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die zehn Exons des auf Chromosom 19q13.42 gelegenen NLRP12-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen
