

## *Kurzinformation* *zur humangenetischen Untersuchung*

### **Pyogene sterile Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne (PAPA)- Syndrom (MIM ID #604416) infolge einer Mutation im PSTPIP1-Gen (MIM ID #606347)**

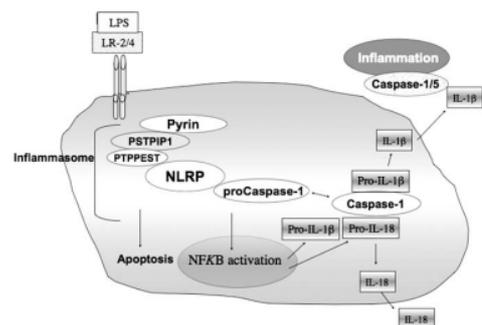
Das autosomal dominant vererbte, auch als familiäre rekurrende Arthritis (FRA) bezeichnete PAPA-Syndrom ist eine wahrscheinlich sehr seltene, früh beginnende Erkrankung, die vor allem die Gelenke und die Haut betrifft und wie die Fieber-Syndrome oder der Morbus Crohn den hereditären autoinflammatorischen Erkrankungen zugerechnet wird.

Es wurde erstmals 1997 von Lindor et al. (Mayo Clin. Proc. 72: 611-615) in einer Mehrgenerationen-Familie beschrieben, deren zehn betroffene Familienmitglieder an einer pyogenen Arthritis, einem Pyoderma gangraenosum (einer schmerzhaften, auf die Haut und Subcutis beschränkten, nekrotisierenden Dermatitis ulcerosa, die typischerweise die Extremitäten und Füße betrifft) und einer schweren zystischen Akne litten. Ein weiterer, isolierter Fall war bereits 1975 von Jacobs und Goetzl (Pediatrics 56: 570-578) berichtet worden. Dabei handelte es sich um einen 14 Jahre alten Jungen, der seit dem zweiten Lebensjahr an einer sterilen Pyarthrose sowie Entzündungen und Ulzerationen der Haut litt.

Die häufig erstmals nach einem Bagateltrauma auftretenden, wiederholten Entzündungsepisoden führen zur Ansammlung von sterilem, Neutrophilen-reichen, pyogenen Material in den Gelenken. Die Arthritis manifestiert sich dementsprechend als intermittierende, mono- bis pauci- bis polyartikuläre, nicht-axiale (Ellbogen, Knie, Sprunggelenke), destruktive Gelenkerkrankung, die typischerweise nicht spontan sistiert, sondern mit Steroiden und/oder durch Punktion behandelt werden muß. Die Hautbeteiligung ist dagegen deutlich variabler und kann sich als Pyoderma gangraenosum, Ulzerationen oder schwere Akne präsentieren, die zumeist in der Pubertät auftritt, während die Arthritis-Schübe annähernd zeitgleich bereits wieder sistieren können. Auch die Bildung von Abszessen im Bereich der Einstichstellen einer iv-Injektion ist beschrieben.

Wise et al. (2002. Hum Mol. Genet. 11: 961-969) gelang es um die Jahrtausendwende, zwei Mutationen in einem damals CD2BP1 ("CD2-binding protein 1") genannten Gen zu identifizieren, die in den beiden betroffenen Familien mit den Symptomen kosegregierten. Das auf Chromosom 15q24-q25 gelegene, jetzt als PSTPIP1 bezeichnete Gen kodiert für ein vor allem in T-Lymphozyten und NK-Zellen synthetisiertes, 417 Aminosäuren langes zytoskeletales Adaptor-Protein, das signifikante Tyrosin-Phosphatase-Aktivität besitzt und den Namen Prolin-/Serin-/Threonin-Phosphatase-interagierendes Protein 1 (PSTPIP1) trägt.

Es konnte gezeigt werden, daß PSTPIP1 und Pyrin (das Genprodukt, das beim Familiären Mittelmeerfieber mutiert ist), aneinander binden, wodurch PSTPIP1 in die Lage versetzt wird, mit dem Adaptor-Protein ASC ("apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain") in einem Protein-Komplex, der als NALP3-Inflammasom bezeichnet wird, zu interagieren. Mutiertes, hyperphosphoryliertes PSTPIP1 wird wahrscheinlich auf Grund einer verstärkten Bindung an Pyrin leichter in das NALP3-Inflammasom transloziert, wodurch es letztendlich wie beim Familiären Mittelmeerfieber und den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) zu einer vermehrten Bildung des proinflammatorisch wirksamen Interleukin-1 $\beta$  kommt (Waite et al. 2009. PLoS One 4: e6147). Gleichzeitig sind Chemotaxis und Migration der Makrophagen beeinträchtigt.



(Abbildung aus: Smith et al. 2010. Curr. Genomics 11: 519-527)

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

**Methode:** In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 10 und 11 des PSTPIP1-Gens untersucht. Ist in diesen beiden Exons keine Mutation nachweisbar, können nach telefonischer Rücksprache auch die Exons 1-9 und 12-15, die 5'-nichttranslatierte Region und 75 Nukleotide der Promotor-Region sequenziert werden.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen