

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

# **Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS; MIM ID #142680) infolge einer Mutation im TNFRSF1A-Gen (MIM ID #191190)**

Das TRAPS ist eine autosomal dominant vererbte autoinflammatorische Erkrankung, die bei Kindern vor allem durch Fieberepisoden von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen Dauer (Median 14 Tage) charakterisiert ist. Bei Erwachsenen, die an einem TRAPS leiden, können diese Fieberepisoden dagegen fehlen. Medianer Krankheitsbeginn ist das 10. Lebensjahr mit einer Spanne der Erstdiagnose vom 1. Lebensjahr bis zu einem Alter von über 80 Jahren. Häufig sind Myalgien, Arthralgien, schwere, z. T. kolikartige Bauchschmerzen, die in etwa einem Drittel der Patienten zu einem chirurgischen Eingriff führen, schmerzhafte, im Verlauf zentrifugal an unterschiedliche Stellen des Körpers wandernde erythematöse, plaque- oder erysipelartige Exantheme, eine Konjunktivitis und/oder ein periorbitales Ödem (meist unilateral) sowie transitorische Lymphknotenvergrößerungen. Seltener wird über Kopfschmerzen und pleuritische Thoraxschmerzen geklagt. Auch eine Perikarditis oder eine Pannikulitis (Weber-Christiansche Erkrankung) in Kombination mit einer Vaskulitis kleiner Gefäße oder einer Faszitis können führendes Symptom sein.

Ursache der Erkrankung sind Mutationen in den Exons 2, 3, 4, 6 und 7 (sowie möglicherweise auch in Exon 10) des TNFRSF1A-Gens auf Chromosom 12p13, das für den TNF-Rezeptor p55, einen der beiden Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptoren, kodiert. Häufigster Defekt (auch in Kombination mit einer Alteration anderer „Fieber“-Gene) ist ein Arginin<sub>92</sub> (CGG)→Glutamin (CAG)/R92Q-Austausch, der von Exon 4 kodiert wird. Der dieser Aminosäure-Substitution zugrundeliegende G→A-Nukleotidaustausch findet sich unseren Untersuchungen zufolge bei rund 3 % der deutschen Bevölkerung, tritt also sehr häufig auf. Allerdings führt diese Mutation bei Kindern und Erwachsenen nicht in jedem Fall zu einer autoinflammatorischen Erkrankung. Man spricht deshalb von einer unvollständigen Penetranz des Gendefektes. Erwachsene mit der R92Q-Mutation haben unseren Erkenntnissen zufolge in der Regel kein Fieber und zeigen keine Erhöhung der Akute-Phase-Parameter. Sie können dagegen unter schubweisen Arthralgien, Myalgien und chronischer Müdigkeit leiden. Auch eine Konjunktivitis oder ein periorbitales Ödem können begleitend auftreten. Insgesamt ergibt sich ein Grippe-ähnliches Krankheitsbild, das sich häufig erst jenseits des 20. oder 30. Lebensjahrs manifestiert ("late-onset TRAPS").

Das auch TNFR1 genannte Protein ist ein Zellmembran-gebundener Rezeptor, der z. B. von Monozyten und Granulozyten exprimiert wird. Bindung des Tumornekrose-Faktors  $\alpha$  an die membranständigen Rezeptoren führt zu einer NF- $\kappa$ B-Aktivierung und damit zu einer Entzündungsreaktion. Gleichzeitig wird ein Teil der Rezeptoren durch das Enzym ADAM17/TACE proteolytisch gespalten. Durch diesen als "shedding" bezeichneten Mechanismus werden lösliche, zirkulierende Rezeptoren (sTNFR1) gebildet, die TNF- $\alpha$  binden und inaktivieren können und damit durch Konkurrenz mit den membrangebundenen Rezeptoren die Entzündung attenuieren.

Zur Zeit werden dementsprechend drei unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert (Turner et al. 2012. Biosci. Rep. 32: 105-112). Einige Mutationen führen wahrscheinlich auf Grund einer veränderten Konformation der extrazellulären Domäne zu einem defekten "shedding" des TNFR1. Dieser Pathomechanismus kann für Mutationen, die die ADAM17-/TACE-Spaltstelle des Rezeptors betreffen (V173D/p.Val202Asp) oder in unmittelbarer Nachbarschaft liegen (I170N/p.Ile199Asn), als gesichert angenommen werden. Des Weiteren wird postuliert, daß die Alterationen entweder zu einer Liganden-unabhängigen Stimulation des NF- $\kappa$ B- oder MAPK-Stoffwechselweges führen oder aber die mutierten Proteine infolge einer fehlerhaften Faltung der extrazellulären Protein-Domäne im endoplasmatischen Retikulum retiniert werden und z. B. einen "unfolded protein response" (UPR) induzieren, der ebenfalls in einer Entzündung resultiert.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA werden die Exons 2, 3, 4, 6 und 7 des TNFRSF1A-Gens amplifiziert und sequenziert. Mehr als 80 krankheitsverursachende Mutationen wurden bereits in diesen fünf Exons beschrieben. Ist keine Alteration nachweisbar, können anschließend nach Rücksprache, falls gewünscht, auch die restlichen Exons untersucht werden.

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

---