



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Purinnukleosid-Phosphorylase-Defizienz infolge von Mutationen im PNP-Gen**

Die PNP-Defizienz ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die in etwa 4 % der Fälle Ursache eines schweren kombinierten Immundefekts (SCID) ist. Die betroffenen Patienten leiden üblicherweise seit dem ersten Lebensjahr an rekurrenden Infekten, die durch Bakterien, Viren und Pilze ausgelöst werden (insbesondere Windpocken, Masern und CMV-Infektionen). Typisch ist auch ein verzögertes Wachstum. Bei etwa zwei Dritteln treten zudem neurologische Symptome auf, die von einer spastischen Di- oder Tetraplegie über eine Ataxie und eine Entwicklungsverzögerung bis hin zu einer mentalen Retardierung reichen. Ein Drittel entwickelt eine Autoimmunerkrankung zumeist in Form einer autoimmunhämolytischen Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Weitere Manifestationen sind eine idiopathische thrombozytische Purpura (ITP, M. Werlhof) und ein systemischer Lupus erythematosus (SLE). Ursache der Erkrankung ist entweder eine von Beginn an persistierende Störung der T-Zell-Funktion, eine initial normale Funktion, die über die Zeit graduell abnimmt oder aber eine zwischen „Normal“ und „Gestört“ fluktuierende Funktion. Die B-Zellen sind dagegen in ca. zwei Drittel der Fälle nicht betroffen, während das restliche Drittel der Patienten auch eine eingeschränkte B-Zell-Funktion aufweist. Diese defekte T- (und B)-Zell-Immunität ist Folge einer kompletten oder nahezu vollständigen Defizienz des Enzyms Purinnukleosid-Phosphorylase (PNP), die zu einer Akkumulation von Desoxyguanosin-Triphosphat (dGTP) in den Mitochondrien der T-Zellen führt, die besonders empfindlich auf einen Anstieg der dATP- und dGTP-Spiegel reagieren. Dadurch wird die Ribonukleotid-Reduktase gehemmt, was wiederum zu einer Blockierung der DNA-Synthese und einer Inhibierung von DNA-Reparaturprozessen führt. Als Folge unterbleibt die für eine suffiziente Immunantwort notwendige Zellproliferation. Gleichzeitig sind die T-Lymphozyten sensibler gegenüber DNA-Schädigungen und es kommt zu einer vermehrten Apoptose während der Thymus-Selektion. Für die Verdachtsdiagnose PNP-Defizienz spricht neben der T-Zell-Lymphopenie eine erniedrigte Serum-Harnsäure-Konzentration. Es sind aber auch Fälle mit normalen Spiegeln beschrieben. PNP ist ein symmetrisches Trimer aus drei identischen 32 kDA-Untereinheiten, die durch das PNP-Gen kodiert werden. Es katalysiert die reversible Dephosphorylierung der Purinnukleoside (Zucker: Ribose) und -desoxynukleoside (Zucker: Desoxyribose) Inosin (I) und Desoxyinosin (dI) zu Hypoxanthin (Hyp) und Guanidin (G) bzw. Desoxyguanidin (dG) zu Guanidin sowie dem entsprechenden Ribose-1-Phosphat. Das Protein wird in nahezu allen Zellen des Körpers synthetisiert. Die höchsten Konzentrationen finden sich jedoch in Zellen des Lymphsystems. Auch für das Überleben CD4- und CD8-doppeltpositiver Thymozyten spielt das Enzym eine wichtige Rolle. Die Diagnose wird gesichert durch die Messung der PNP-Enzymaktivität in Erythrozyten, die Bestimmung der Purin-Konzentrationen im Serum und Urin mittels HPLC und/oder den Nachweis der kausalen Gendefekte. Insgesamt sind bislang weniger als 50 an dieser Erkrankung leidende Patienten in der Literatur beschrieben worden. Bei den zugrundeliegenden Mutationen handelt es sich vor allem um Aminosäure-Substitutionen, gefolgt von Stopkodon- und Spleißstellen-Mutationen sowie kleinen Deletionen. Die Prognose der PNP-defizienten Patienten ist extrem schlecht. Die meisten Patienten versterben innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts als Folge unkontrollierter Infektionen oder einer malignen Erkrankung. Einzige Therapiemöglichkeit ist zur Zeit die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT).

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA werden die sechs Exons des auf Chromosom 14q11.2 gelegenen, ca. 7,5 Kilobasen umfassenden PNP-Genlokus amplifiziert und sequenziert.

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