Z Rheumatol 2008 · 67:593–595
DOI 10.1007/s00393-008-0381-7
Online publiziert: 29. Oktober 2008
© Springer Medizin Verlag 2008

I. Melchers[1] · P. Ahnert[2]
[1] Klinische Forschergruppe für Rheumatologie, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg
[2] Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie und Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Biotechnologisch-Biomedizinisches Zentrum, Universität Leipzig

Redaktion
A. Radbruch, Berlin
H. Schulze-Koops, München

Zur Bedeutung der Genvariante PTPN22 620W für die Rheumatologie

Vor 4 Jahren zeigte eine Arbeit die Assoziation von Typ-1-Diabetes mit einer Funktionsvariante (620W) des Enzyms PTPN22, kurz darauf eine zweite die Assoziation der rheumatoiden Arthritis (RA) mit derselben Genvariante [1, 2]. Inzwischen wurde bei vielen Erkrankungen eine Assoziation mit PTPN22 620W gefunden (Infobox 1; [3, 4]). Den Krankheiten ist gemeinsam, dass sie typische Autoantikörper und andere für eine Beteiligung des Immunsystems sprechende Eigenschaften aufweisen, z. B. eine Assoziation mit dem HLA-System. Auffallend ist auch, dass die Assoziationen deutlicher werden, wenn man Subgruppen mit spezifischen Autoantikörpern betrachtet, wie z. B. gegen zyklisches citrulliniertes Protein (Anti-CCP-Antikörper) bei RA oder gegen Scl70 bei systemischer Sklerodermie.

PTPN22: eine Protein-Tyrosin-Phosphatase

PTPN22 gehört zur Familie der Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs). Die „klassischen" PTPs im humanen Genom werden zurzeit in 21 Rezeptor- (PTP*R*xy-) und 17 Nicht-Rezeptor- (PTP*N*xy-) artige PTPs eingeteilt, je nachdem, ob sie auf der Zelloberfläche erscheinen oder sich im Zellinneren aufhalten. Mindestens 20 der mehr als 45 in T-Lymphozyten gefundenen PTPs sind an der Regulation der Signalübertragung zwischen dem antigenspezifischen T-Zell-Rezeptor (TZR) und nachgeschalteten Genen beteiligt. Darunter sind einige, die ausschließlich in hämopoietischen Zellen vorkommen – zu diesen zählt PTPN22 (**Abb. 1**).

Molekulare Schaltkreise

Die meisten hämopoietischen Zellen verfügen über weitgespannte Netzwerke zur Verarbeitung von Signalen, die von Rezeptoren verschiedenster Art auf der Zelloberfläche empfangen werden und in der Zelle zu Reaktionen führen – oft dem An- oder Abschalten von Genen. Ein häufig beobachteter Mechanismus der Signaltransduktion beinhaltet die Aktivierung von Protein-Tyrosin-Kinasen (PTKs), die Tyrosinreste ihrer Zielstrukturen phosphorylieren. PTPs hingegen dephosphorylieren ihre Substrate. PTKs und PTPs kann

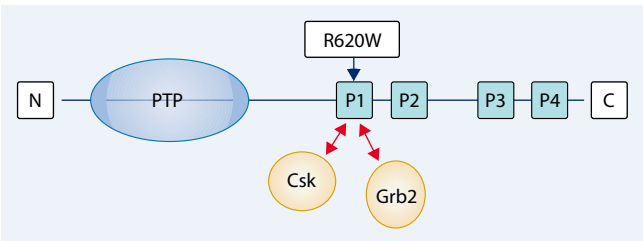

Abb. 1 ▶ PTPN22 mit der PTP-Domäne und 4 Prolin-reichen Regionen (schematisch). *Rote Pfeile* markieren mögliche Interaktionen

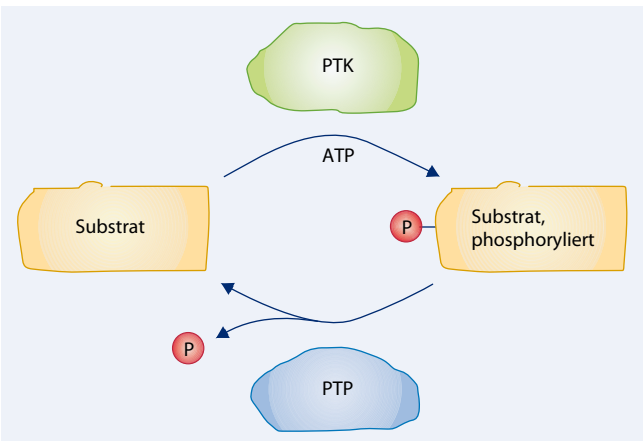

Abb. 2 ▶ Ein Zyklus von Phosphorylierung und Dephosphorylierung (*PTK* Protein-Tyrosin-Kinase, *PTP* Protein-Tyrosin-Phosphatase, *P* Phosphat)

Z Rheumatol 2008 · 67:593–595
DOI 10.1007/s00393-008-0381-7
© Springer Medizin Verlag 2008

I. Melchers · P. Ahnert

Zur Bedeutung der Genvariante PTPN22 620W für die Rheumatologie

Zusammenfassung
PTPN22 620W gilt als zweitwichtigster genetischer Risikofaktor für Typ-1-Diabetes und rheumatoide Arthritis. Die Molekularbiologie des Enzyms, die geographische Verbreitung der Variante und ihre Bedeutung auch für seltenere rheumatische Erkrankungen werden beschrieben.

Schlüsselwörter
Autoimmunerkrankung · Genetisches Risiko · T-Zell-Aktivierung · Signaltransduktion · Protein-Tyrosin-Phosphatase

Relevance of the gene variant PTPN22 620W for rheumatology

Abstract
PTPN22 620W is regarded as the second most important risk factor for type 1 diabetes and rheumatoid arthritis. Here we describe aspects of the molecular biology of the enzyme and its function, the geographical distribution of the 620W variant, as well as its importance in less frequent rheumatic diseases.

Keywords
Autoimmune disease · Genetic risk · T-cell activation · Signal transduction · Protein tyrosine phosphatase

man als molekulare Maschine betrachten, die unter Energiezufuhr (ATP) ein Substrat von einem reversiblen Zustand in den anderen überführt (**Abb. 2**).

Komplizierter wird es, wenn man bedenkt, dass es sich um hintereinander geschaltete Signaltransduktionsketten handelt, PTPs und PTKs auch selbst Substrate sein können und jede Zelle eine Vielzahl von Rezeptoren trägt. Eine fein ausgewogene Balance zwischen den diversen Zuständen entscheidet über das Verhalten der Zelle insgesamt.

Was macht PTPN22 im Tiermodell?

Um diese Frage zu beantworten, wurden Mäuse ohne PTPN22 ($PEP^{-/-}$) entwickelt, die zunächst ganz normal wirkten, aber mit der Zeit bemerkenswerte Veränderungen ihres Immunsystems zeigten. So produzierten sie beispielsweise größere Mengen Immunglobulin (IgG und IgA), aber keine Autoantikörper [5].

All dies ließ sich auf wenige Defekte bei der negativen Regulation der T-Zell-Aktivierung zurückführen, von denen einer hier beispielhaft erläutert werden soll: Lck („lymphocyte specific PTK“) ist eine PTK, die Untereinheiten des T-Zell-Rezeptors phosphoryliert und die Signaltransduktion einleitet. Die Phosphorylierung des Tyrosins an Position 394 der Lck selbst bewirkt eine positive Regulation der Enzymaktivität, die normalerweise reversibel, in $PEP^{-/-}$-Mäusen aber konstitutiv ist. Offenbar ist allein PEP/PTPN22 für die spezifische Dephosphorylierung zuständig. Fehlt es, wie in $PEP^{-/-}$-Mäusen, so bleiben einmal spezifisch aktivierte T-Zellen aktiviert – ebenso die nachgeschalteten Immunantworten.

PTPN22 R620W: Polymorphismus und Funktion im Menschen

PTPN22 R620W ist ein SNP („single nucleotide polymorphism“), bei dem es auf DNA-Ebene 2 Allele gibt (G und A), die auf mRNA-Ebene die Codons CGG bzw. TGG bilden, welche Arginin (R) oder Tryptophan (W) kodieren. Noch ist die genaue Wirkung des Austausches von 620R zu 620W unklar. Bekannt ist aber, dass R620W nicht in der katalytischen Domäne des Enzyms liegt und daher nicht direkt seine Spezifität betrifft (**Abb. 1**). Möglicherweise verursacht 620W strukturelle Veränderungen des gesamten Moleküls, die zu funktionellen Veränderungen führen. So konnte gezeigt werden, dass die Komplexbildung von PTPN22, u. a. mit der PTK Csk, durch den Austausch von 620R zu 620W beeinträchtigt wird. Für diese Komplexbildung ist die P1-Region wichtig.

620W ist ein besserer negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung als 620R

Da PTPN22 ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung ist, wurde zunächst vermutet, dass die Variante 620W diese Funktion schlechter ausübt [1, 2]. Doch das Gegenteil ist der Fall: 620W ist ein besserer negativer Regulator [6]. So ist die katalytische Aktivität höher, und 620W-positive T-Zellen produzieren nach Stimulation über ihren T-Zell-Rezeptor weniger Interleukin-2 und -10. Wieso 620W mit einer verstärkten Autoimmunität assoziiert ist, kann gegenwärtig noch nicht vollständig erklärt werden. Es könnte aber gut sein, dass sich in 620W-positiven Personen im Laufe der Zeit das Gleichgewicht zwischen regulatorischen und autoreaktiven Zellen zugunsten der autoreaktiven verschiebt.

620W-positive und 620W-negative Patienten

Die Genvariante PTPN22 620W gibt es nicht überall. Soweit heute bekannt, liegt ihre Häufigkeit bei Schwarzafrikanern sowie bei Japanern unter 1 bzw. 0,1%. Innerhalb von Europa steigt die Häufigkeit von Süden nach Norden an und erreicht in Skandinavien ihr Maximum; in Schweden sind 25% der gesunden Bevölkerung 620W-positiv. Die Variante ist daher möglicherweise in Nordeuropa entstanden und hatte dort einen unbekannten Selektionsvorteil.

Assoziationen von Autoimmunerkrankungen mit 620W wurden bisher nur aus Nordamerika und Europa berichtet. Die meisten 620W-positiven Patienten finden sich beim Typ-1-Diabetes (USA/Weiße: 35% vs. 16%; Sardinien: 26% vs. 4%; jeweils Kranke vs. Gesunde), gefolgt von der RA

(Deutschland: 38% vs. 19%). Bei der systemischen Sklerodermie fanden wir in Deutschland 22% vs. 18% (eingereicht), in den USA wurden für Weiße 19% vs. 16% berichtet [7]. Die Zahlen belegen, dass es insgesamt – und damit auch in Deutschland – mehr Patienten mit 620R als mit 620W gibt. Aber 620W-positive Patienten können in der deutschen Bevölkerung je nach Krankheit 20–40% aller Kranken ausmachen. Klinisch ergibt sich daraus die Frage, ob der Genotyp PTPN22 R620W für die Diagnosestellung und Therapie genutzt werden kann.

Gegenwärtig wird nach Unterschieden zwischen 620W-positiven und -negativen Personen gesucht. Anti-CCP-Positive, die auch 620W-positiv sind, tragen ein höheres Risiko, an RA zu erkranken; hierbei gibt es zusätzlich noch eine Interaktion zwischen 620W und *HLA*-Genen [8]. Ob 620W aber neben der Suszeptibilität auch den Krankheitsverlauf beeinflusst, ist noch unklar. Auf viele Fragen gibt es noch keine ausreichenden Antworten.

Eines jedoch zeichnet sich bei inzwischen mehreren Erkrankungen ab: 620W-positive Patienten sind bei der Diagnosestellung einige Jahre jünger. PTPN22 620W bewirkt offenbar eine Beschleunigung des Geschehens *vor* Krankheitsbeginn – allein dieser Umstand macht es spannend, die weitere Forschung auf diesem Gebiet im Auge zu behalten.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. I. Melchers
Klinische Forschergruppe für Rheumatologie, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Str. 66 (ZKF), 79106 Freiburg
inga.melchers@uniklinik-freiburg.de

Danksagung. Förderung: BMBF 01 GM 0310/0634.

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Begovitch AB, Carlton VEH, Honigberg LA et al. (2004) A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 75: 330–337
2. Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al. (2004) A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. Nat Genet 36: 337–338
3. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF et al. (2005) Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. Am J Hum Genet 76: 561–571
4. Vang T, Miletic AV, Arimura Y et al. (2008) Protein tyrosine phosphatases in autoimmunity. Ann Rev Immunol 26: 29–55
5. Hasegawa K, Martin F, Huang G et al. (2004) PEST-domain enriched tyrosine phosphatase (PEP) regulation of effector/memory T cells. Science 303: 685–689
6. Vang T, Congia M, Macis MD et al. (2005) Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. Nat Genet 37: 1317–1319
7. Gourh P, Tan FK, Assassi S et al. (2006) Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 54: 3945–3953
8. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM et al. (2007) Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22 and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 80: 867–875

Infobox 1

Krankheiten mit Assoziation zu PTPN22 620W

- Diabetes mellitus Typ 1
- Rheumatoide Arthritis (RA)
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Juvenile rheumatoide Arthritis
- Hashimoto-Thyreoiditis
- M. Basedow
- Myasthenia gravis
- Wegener-Granulomatose
- Systemische Sklerodermie (SSc)

Zell-Stress führt zu Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

31 Krankheitsgene, die mit den beiden entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in Zusammenhang stehen, sind bereits bekannt.
Nun hat ein internationales Wissenschaftlerteam ein weiteres involviertes Gen entdeckt.

Veränderungen im XBP1-Gen führen zu Stress im endoplasmatischen Retikulum. Um die Rolle von XBP1 zu untersuchen, haben die Wissenschaftler im Tierversuch dieses Gen ausgeschaltet. Dies führte zu spontaner Darmentzündung, die genauso wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen beim Menschen aussah. Als Mechanismus dahinter stellte sich die Unfähigkeit des Schleimhautepithels heraus, mit Darmbakterien angemessen umzugehen und vor allem adäquat auf entzündliche Reize zu reagieren.
Um zu untersuchen, ob XBP1 ein genetischer Risikofaktor für chronisch entzündliche Darmerkrankungen auch beim Menschen sein könnte, wurden zusammen mit der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel über 5.000 Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und gesunde Personen genetisch analysiert. Dabei konnten spezifische Veränderungen am XBP1-Gen identifiziert werden, die sich dann in weiteren Untersuchungen als tatsächlich funktionell herausstellten.
Die Ergebnisse wurden nun im Fachmagazin „Cell" publiziert (Kaser A, Lee AH, Franke A et al. (2008) JNXBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. Cell 134 :743-56)
Die therapeutischen Implikationen sind beachtlich, weil das Ergebnis zum ersten Mal erlaubt, Medikamente für eine neue Klasse von Molekülen zu entwickeln, von denen man nun weiß, dass sie ein typischer genetischer Risikofaktor für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind.

Quelle:
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, www.uni-kiel.de