

## Paper of the month, May 2015

Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases.

Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, Lohse P, Röhrig UF, Gattorno M, Omenetti A, Chiesa S, Schena F, Austermann J, Vogl T, Kuhns DB, Holland SM, Rodríguez-Gallego C, López-Almaraz R, Arostegui JI, Colino E, Roldan R, Fessatou S, Isidor B, Poignant S, Ito K, Epple HJ, Bernstein JA, Jeng M, Frankovich J, Lionetti G, Church JA, Ong PY, LaPlant M, Abinun M, Skinner R, Bigley V, Sachs UJ, Hinze C, Hoppenreijns E, Ehrchen J, Foell D, Chae JJ, Ombrello A, Aksentijevich I, Sunderkoetter C, Roth J

J Allergy Clin Immunol. 2015 May 26. [Epub ahead of print].

---

Die aktuellen Fortschritte der Hochdurchsatzsequenzierungen verändern unser Verständnis von Phänotyp-Genotyp-Beziehungen. Je mehr Daten verfügbar sind, desto komplexere Beziehungen können untersucht werden. Die Herangehensweise an monogenetische Erkrankungen ändert sich dabei aktuell diametral. In der Vergangenheit konnte die Ursache monogenetischer Erkrankungen in der Regel nur bei klar abgrenzbaren Phänotypen mit definiertem Erbgang identifiziert werden: vom Phänotyp zum Genotyp. Auf Grund der neuen technologischen Möglichkeiten kann dies aber auch umgekehrt werden: vom Genotyp zum Phänotyp. In der Forschung ist dies bereits üblich, aber auch in der Klinik spielt dieses Vorgehen zunehmend eine Rolle. Diese veränderte Herangehensweise hat einige wichtige Implikationen: die nun leicht verfügbaren genetischen Daten müssen sorgfältig evaluiert werden. Der Bioinformatik kommt dabei eine entscheidende Funktion zu. Nicht minder wichtig als früher ist jedoch eine genaue Phänotypisierung.

Ein Beispiel für eine sorgfältige Phänotypisierung mit überraschenden Erkenntnissen bietet eine aktuelle Arbeit aus dem AID-Net. Die Autoren um Johannes Roth charakterisierten 14 Patienten mit einer autoinflammatorischen Erkrankung, welche sich durch schwere systemische und kutane Inflammation äußert, charakteristisch ist weiterhin eine Hyperzink- sowie Hypercalprotectinämie. Ursächlich für die Erkrankung sind heterozygote Mutationen in einem Gen namens *PSTPIP1*. Dieses ist bekannt als Ursache des PAPA-Syndroms, einer weiteren aber phänotypisch unterschiedlichen autoinflammatorischen Erkrankung. Interessanterweise können die kausalen Mutationen der Hyperzink-/Hypercalprotectinämie bzw. des PAPA-Syndroms dieselbe Aminosäure betreffen. Allerdings wird diese durch jeweils unterschiedliche neue Aminosäuren ersetzt. Dies hat relevante elektrostatische Auswirkungen und entsprechend divergierenden Effekt auf Protein-Protein-Interaktion. Interessante Unterschiede zeigen sich auch im serologischen Profil, insbesondere für Calprotectin, welches somit einen wichtigen Biomarker darstellt. Im Zuge der Identifikation und Charakterisierung dieser Erkrankung schlägt die Gruppe konsequenterweise eine neue Einteilung autoinflammatorischer Syndrome vor, ergänzt um die Gruppe der *PSTPIP1*-assoziierten Erkrankungen. Die Arbeit ist somit auch in anderer Hinsicht ein gutes Beispiel für die Herausforderungen der Hochdurchsatzsequenzierungs-Ära: traditionelle Klassifikationen müssen konsequent hinterfragt und gegebenenfalls angepasst werden.

---

Recent advances of high-throughput sequencing change our understanding of phenotype-genotype relationships. The more data are available, the more complex relationships can be investigated. The approach to study monogenetic disorders is currently changing diametrically. In the past, monogenic diseases could only be identified in clearly defined phenotypes with mendelian inheritance: from phenotype to genotype.

Due to the new technologies this can now be reversed: from genotype to phenotype. In research, this is already common practice, and it is expected to change similarly in clinical genetics. This new approach has some important implications: the vast amount of genetic data must be carefully evaluated; bioinformatics becomes more and more important. However, no less important than before is an accurate phenotyping.

An example of a careful phenotyping, with surprising results provides a recent paper from the AID-Net. The authors around Johannes Roth characterized 14 patients with an exciting auto-inflammatory disease. This disease manifests itself through severe systemic and cutaneous inflammation, other characteristics are hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia. The cause of the disease are heterozygous mutations in a gene called *PSTPIP1*. This is known as a cause of PAPA Syndrome, another but phenotypically different autoinflammatory disease.

Interestingly, the causal mutations of hyperzincaemia/hypercalprotectinaemia and of PAPA syndrome may affect the same amino acid. However, the new amino acids differ, which has relevant electrostatic effects and subsequently alters protein-protein interaction. Other interesting differences can be seen in the serological profile, especially for calprotectin. As part of the characterization of this disease, the group consequently proposes a new classification of auto-inflammatory syndromes, adding *PSTPIP1*-associated diseases to list.

This also is a good example of another challenge of the high-throughput sequencing era: traditional classifications must be systematically scrutinized and adjusted if necessary.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich  
[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)