

Tryptase-Gene und hereditäre α -Tryptasämie

Tryptase ist eine fast ausschließlich von Mastzellen gebildete Serinprotease, welche bei Mastzellaktivierung eine erhöhte Konzentration im Blut aufweist. Vorübergehende Tryptase-Erhöhungen finden sich im Rahmen von allergischen Reaktionen, dauerhafte Erhöhungen können auf eine systemische Mastozytose durch klonale aktivierende Mutationen (häufig p.D816V im *KIT*-Gen) in myeloischen Zellen hinweisen. Eine erbliche Ursache erhöhter basaler Tryptasekonzentrationen (BST > 11.4 ng/mL) ist die hereditäre α -Tryptasämie (H α T) aufgrund einer erhöhten Kopienzahl des für α -Tryptase kodierenden α -Allels des *TPSAB1*-Gens; sie findet sich bei 5-7 % der Europäer. Die H α T wird mit vielfältigen unspezifischen chronischen und episodischen Symptomen mit und ohne Auslöser z.T. durch Aktivierung bestimmter zellulärer Signalwege in Verbindung gebracht; dabei spielen offensichtlich 2α - 2β -Tryptaseheterotetramere eine wichtige Rolle. Ein substanzieller Anteil der Personen mit H α T-Genotypkonstellation bleibt asymptomatisch.

Der humane Tryptase-Lokus enthält vier paraloge Gene *TPSG1*, *TPSB2*, *TPSAB1* und *TPSD1*; die primär sezernierten Tryptasen werden vom *TPSB2*-Gen (β -II- oder β -III-Tryptase-Isoformen) und dem *TPSAB1*-Gen (entweder für α -Tryptase oder β -I-Tryptase-Isoform) kodiert. Die verschiedenen Isoformen der β -Tryptase sind in ihrer DNA-Sequenz zu 98-99% identisch, unterscheiden sich aber an mehreren relevanten Aminosäuren. Das α -Allel des *TPSAB1*-Gens zeigt neben einer Deletion von 11 Basenpaaren in Intron 4 verschiedene Basenaustausche u.a. in der katalytischen Domäne, welche die Substratspezifität und die proteolytische Aktivität entscheidend beeinflussen. Der genetische Nachweis einer H α T erfolgt durch eine Quantifizierung des α -Allels (*TPSAB1*-Gen) und des β -Allels (*TPSB2* und ggf. *TPSAB1*-Gen) mittels spezieller digital droplet PCR (ddPCR). Personen mit H α T zeigen typischerweise eine monoallelische Verdoppelung des α -Allels mit 2α : 3β - oder 3α : 2β -Konstellation.

Literatur:

- Lyons et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased *TPSAB1* copy number. *Nat Genet.* 2016;48:1564-1569, PMID 27749843.
- Sprinzl et al. Genetic Regulation of Tryptase Production and Clinical Impact: Hereditary Alpha Tryptasemia, Mastocytosis and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2458, PMID 33671092.
- Sordi et al. Disease correlates and clinical relevance of hereditary α -tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:485-493.e11. PMID 36309122.
- Couto et al. Defining hereditary alpha-tryptasemia as a risk/modifying factor for anaphylaxis: are we there yet? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2023, PMID 36927821.

Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck
Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510;
email: humgendiag@i-med.ac.at; webseite: www.humgen.at
Direktor und Ansprechpartner: Prof.Dr.med. Johannes Zschocke, Ph.D.

(Stand: Juni 2023)