

Pathogene Varianten im SPTLC1-Gen sind ursächlich für Morbus Flegel (Hyperkeratosis lenticularis perstans)

Im Jahr 1958 beschrieb der deutsche Dermatologe Heinz Flegel als erster eine neue, seltene Hautkrankheit, die klinisch durch multiple, asymptomatische, hyperkeratotische, rötlich-braune flache Papeln an den Streckseiten der Extremitäten charakterisiert ist, insbesondere an den unteren Extremitäten und Fußrücken. Das Krankheitsbild wird als Hyperkeratosis lenticularis perstans (HLP) oder M. Flegel bezeichnet. Typischerweise treten die Hauterscheinungen erstmalig im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt auf. Die Ätiologie der HLP war bisher nicht gänzlich geklärt. Eine genetische Ursache wurde schon seit längerer Zeit vermutet, allerdings konnten bisher keine Genvarianten der Entstehung der HLP zugeordnet werden. Um die genetische Ursache der HLP zu klären, analysierten wir retrospektiv EDTA-Blut, Hautbiopsien sowie Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes (FFPE)-Gewebe von fünf Patienten mittels *Next-Generation-Sequencing* (NGS). Bei allen Patienten konnten wir unterschiedliche seltene, heterozygote Keimbahnvarianten im Gen *SPTLC1* identifizieren (*).

Interessanterweise handelte es sich bei diesen *loss-of-function* Varianten entweder um kleine Deletionen oder Spleiß-Varianten. Tatsächlich zeigten Immunfluoreszenzfärbungen von Hautschnitten eine reduzierte *SPTLC1*-Färbung bei HLP-Patienten. Zusätzlich fanden sich Hinweise auf einen *second hit* in betroffenen Läsionen in Form eines LOH (*loss of heterozygosity*).

Basierend auf unseren Ergebnissen kommen wir zu dem Schluss, dass pathogenen Keimbahnvarianten im *SPTLC1*-Gen in Kombination mit einer LOH in läSIONALER Haut für die Entstehung der HLP verantwortlich sind. Dabei kommt es wahrscheinlich zu einer Verringerung des *SPTLC1*-Proteins, welches ein Schlüsselenzym der Sphingolipid-Biosynthese ist, und dadurch zu einer Störung des Sphingolipid-Signalwegs. Durch die Aufklärung der genetischen Ursache der HLP ist somit auch der Weg für neue therapeutische Ansätze für diese seltene Hautkrankheit geebnet.

Pathogenic variants in the *SPTLC1* gene cause hyperkeratosis lenticularis perstans

Sabine Jäggle¹, Hao-Hsiang Hsu², Hazem Juratli³, Andreas D. Zimmer¹, Svenja Alter¹, Bernhard Wiedenhofer⁴, Dieter Metze⁵, Steffen Emmert⁶, Judith Fischer^{*1}

*1*Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany, Deutschland, *2*Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland, *3*Klinik für Dermatologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz, *4*Praxis für Dermatologie, Treia, Deutschland, *5*Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland, *6*Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland

In press in Br J Dermatol, 2022