

Kurzinformation

zur humangenetischen Untersuchung

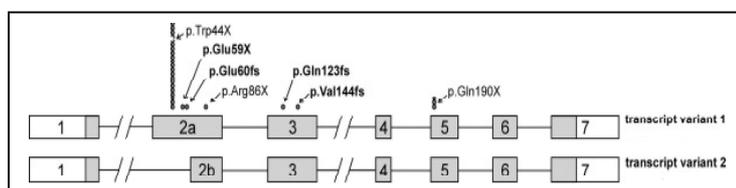
Autosomal rezessive kongenitale Neutropenie (Kostmann-Syndrom; MIM ID #610738) infolge einer Mutation im HAX1-Gen (MIM ID #605998)

Die schwere kongenitale Neutropenie (SCN) wurde erstmals 1949 von dem Kinderarzt Rolf Kostmann bei einem zwei Monate alten Mädchen aus Överkalix in der nordschwedischen Provinz Boden beobachtet. Dieses Immundefekt-Syndrom ist durch rekurrende, schwere bakterielle Infektionen charakterisiert, wobei typischerweise eine Eiterbildung auf Grund der extrem niedrigen Granulozyten-Zahlen ($< 500/\mu\text{l}$) ausbleibt. Diese ursprünglich als „infantile genetische Agranulozytose“ bezeichnete Erkrankung gehört zur Gruppe der kongenitalen Neutropenien ohne zusätzliche Symptome, d. h. ein begleitender Pigmentationsdefekt oder ein bilateraler sensorineuraler Hörverlust fehlen beispielsweise. Von der kongenitalen Neutropenie infolge einer ELA2-Mutation unterscheidet sich das „Kostmann-Syndrom“ durch den Erbgang, da es nicht autosomal dominant, sondern rezessiv vererbt wird.

Erst 2007 gelang es, die genetische Ursache dieser Erkrankung aufzuklären (Klein et al. 2007. Nat. Genet. 39: 86-92). Durch eine genomweite Kopplungsanalyse in vier betroffenen kurdischen Patienten konnte das HAX1-Gen auf Chromosom 1q21.3 als potentiell Kandidaten-Gen identifiziert werden. Durch eine Sequenzanalyse wurde in allen vier Individuen die identische Insertionsmutation c.130_131insA in homozygoter Form detektiert, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese an Aminosäure-Position 44 führt (p.Trp44X oder W44X). Ein Western-Blot bestätigte das Fehlen des von diesem Gen kodierten HS-1-assoziierten Proteins X-1 (HAX-1). Die heterozygoten Familienmitglieder waren dagegen alle asymptomatisch. Bei einer daraufhin durchgeführten Untersuchung von 42 SCN-Patienten ohne ELA2-Mutation waren weitere 15 Individuen aus der Türkei, dem Iran und dem Libanon ebenfalls homozygote Träger der W44X-Mutation, während ein iranischer Betroffener die R86X-Mutation in homozygoter Form trug und drei Mitglieder der ursprünglichen „Kostmann-Familie“ infolge einer Q190X-Mutation erkrankt waren.

Das HS-1-assoziierte Protein X-1 wird ubiquitär synthetisiert und ist vor allem in den Mitochondrien, aber auch im endoplasmatischen Retikulum und in der Kernhülle lokalisiert. Es bindet, wie der Name schon sagt, an HS-1, ein 75 kDa-Protein, das eine wesentliche Rolle in der Proliferation und Apoptose der B-Zellen spielen soll. HS1 ist nahe mit Cortactin verwandt, einem ebenfalls ubiquitären, F-Aktin-bindenden Protein. Studien konnten zeigen, daß HAX-1 mit Cortactin, Rac und $\text{G}\alpha_{13}$ einen Protein-Komplex bildet, der die Migration der Zelle reguliert. Mittlerweile sind eine ganze Reihe weiterer humaner und viraler Proteine identifiziert worden, mit denen HAX-1 interagiert. Außerdem bindet es an die 3'-nichttranslatierte Region der Vimentin- und DNA-Polymerase β -mRNAs und reguliert dadurch möglicherweise die Stabilität und/oder den Transport dieser Transkripte. Darüberhinaus ist HAX-1 wichtig für die Aufrechterhaltung des inneren mitochondrialen Membranpotentials (Übersichtsarbeit: Fadeel und Grzybowska. 2009. Biochim. Biophys. Acta 1790: 1139-1148).

Interessanterweise determiniert die Lokalisation der HAX1-Mutation den Phänotyp des Patienten. Ein Teil der Betroffenen zeigt eine deutliche Entwicklungsverzögerung mit einer Störung der Aufmerksamkeit, der Sprache und der



Motorik, eine milde geistige Retardierung sowie Epilepsien. Untersuchungen haben gezeigt, daß Mutationen, die im 5'-Ende von Exon 2 lokalisiert und auf Grund eines alternativen Spleißvorganges nur in der längeren Transkript-Variante 1 der HAX1-mRNA repräsentiert sind (z. B. p.Trp44X, p.Glu59X und p.Glu60fs), zu einer kongenitalen Neutropenie ohne

ZNS-Probleme führen, während alle anderen Mutationen, die sowohl die Variante 1 als auch die alternativ gespleißte kürzere Variante 2 betreffen, in einer Neutropenie mit ZNS-Symptomen resultieren (Abbildung aus Germeshausen et al. 2008. Blood 111: 4954-4957). Offensichtlich ist das von dieser Variante 2 ebenfalls in Blutzellen, vor allem aber im Gehirngewebe synthetisierte kleinere HAX-1-Protein für bestimmte neuronale Funktionen essentiell und inhibiert möglicherweise wie sein größerer Gegenpart die Zell-Apoptose.

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

Methode: Die sieben Exons des HAX1-Gens werden aus der genomischen DNA des Patienten amplifiziert und anschließend sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen