

## ***Kurzinformation*** ***zur humangenetischen Untersuchung***

### **Hereditäre Amyloidose (MIM ID #105200 und #105210) infolge einer Mutation in Exon 5 des FGA-Gens (MIM ID #134820) oder in den vier Exons des TTR-Gens (MIM ID #176300)**

Die Amyloidosen werden in erworbene und angeborene Formen unterteilt. Beiden gemeinsam ist die extrazelluläre Ablagerung 7,5 bis 10 nm breiter, unverzweigter, rigider Fibrillen mit antiparalleler  $\beta$ -Faltblattstruktur.

Die wesentlich häufigeren erworbenen Amyloidosen werden wiederum in die AA- und die AL-Amyloidose unterschieden. Die reaktive AA-Amyloidose ist die Folge chronisch-entzündlicher Erkrankungen (z.B. der rheumatoiden Arthritis oder des familiären Mittelmeerfiebers) und führt zur Akkumulation des Degradationsproduktes Amyloid A vor allem in den Nieren, der Leber und der Milz. Die AL-Amyloidose wird dagegen durch die leichten Ketten der von Plasmazellen im Überschuß produzierten monoklonalen Immunglobuline verursacht und kann zu Niereninsuffizienz und nephrotischem Syndrom, einer Kardiomyopathie sowie zu einer peripheren Neuropathie führen.

Die hereditären Amyloidosen sind dagegen die Folge von Mutationen in bislang sieben bekannten Proteinen (Apolipoproteine A-I und A-II, Cystatin C, Fibrinogen- $\alpha$ -Kette, Gelsolin, Lysozym, Transthyretin), die zu einer pathologischen Selbstaggregation der in ihrer Konformation veränderten Proteine und zu einer mutationsabhängigen Ablagerung vor allem in der Niere, im Herzen oder in den peripheren Nerven bzw. dem Gehirn führen.

Wichtig ist die Unterscheidung erworbener und angeborener Formen wegen der unterschiedlichen Therapieansätze. So werden die AL-Amyloidosen häufig mittels Chemotherapie behandelt, während Patienten mit einer hereditären Amyloidose und einer Mutation in Proteinen, die vor allem in der Leber synthetisiert werden (Apolipoprotein A-I, Fibrinogen- $\alpha$ , Transthyretin), Kandidaten für eine Lebertransplantation sind (Saraiva 2002. N. Engl. J. Med. 346: 1818-1819).

Wahrscheinlich sind die autosomal dominant vererbten hereditären Amyloidosen häufiger als bislang angenommen und lassen sich nicht durch eine familiäre Häufung der Fälle identifizieren. Eine Studie an 350 Patienten mit der Diagnose einer systemischen AL-Amyloidose aus dem Jahre 2002 hat gezeigt, daß in insgesamt fast 10 % der Fälle eine hereditäre Amyloidose die Ursache der Erkrankung war. 5,1 % der Betroffenen waren heterozygote Träger einer p.Glu526Val-Mutation im Fibrinogen- $\alpha$ -Ketten (FGA)-Gen und weitere 3,7 % waren heterozygot für eine Mutation im Transthyretin (TTR)-Gen (Lachmann et al. 2002. N. Engl. J. Med. 346: 1786-1791). Darüberhinaus wurden eine Mutation im Lysozym (LYZ)- und zwei im APOA1-Gen identifiziert. 24 % dieser Patienten wiesen monoklonale Immunglobuline im Serum mit Spiegeln < 0,2 g/dl auf. Leichtketten im Urin waren dagegen nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse werden durch eine 2009 von Eriksson et al. publizierte Untersuchung (Am. J. Surg. Pathol. 33: 58-65) gestützt. Die Autoren detektierten bei 12 von 30 Patienten mit einer histologisch gesicherten ATTR-Amyloidose eine Keimbahnmutation des TTR-Gens. Hieraus resultierte die Empfehlung, jeden Patienten mit dieser Erkrankung auf Mutationen im TTR-Gen zu testen.

Das hauptsächlich in der Leber und im Plexus choroidei gebildete Transthyretin (TTR) bildet ein Homotetramer, das etwa 15 % des Thyroxins im Blut und den Hauptteil des  $T_4$  im CSF transportiert. Zudem fungiert es durch Bindung an das Retinol-bindende Protein (RBP) als Transportprotein und damit als Reservoir für Retinol. Darüberhinaus besitzt das nicht an RBP gebundene TTR (etwa 50 % der Gesamtmenge) proteolytische Aktivität. So spaltet das an "high-density"-Lipoproteine (HDL) gebundene TTR (etwa 1-2 % der Gesamtmenge) das Apolipoprotein A-I im Bereich des Carboxylterminus. Dadurch steht weniger ApoA-I für den reversen Cholesterin-Transport von der Peripherie zur Leber zur Verfügung und zudem steigt das Selbstaggregationspotential des trunkierten Proteins. Amyloidogene Mutationen des TTR führen typischerweise zur familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP), die durch die Ablagerung von Amyloid-Fibrillen vor allem im peripheren Nervensystem charakterisiert ist. Aber auch Herz, Auge und Niere können betroffen sein.

Fibrinogen ist dagegen als Blutgerinnungsfaktor I wichtiger Bestandteil der plasmatischen Gerinnung. Es wird als Hexamer aus je zwei  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Ketten gebildet, die in der Leber synthetisiert werden. Mutationen der drei Ketten führen entweder zu einer Dysfibrinogenämie, bei der es durch den Einbau abnormen, funktionell minderwertigen Fibrins zu einer unvollständigen Gerinnungsbildung und damit zu einer verlängerten Gerinnungszeit kommt, oder aber zu einer Hypo- oder Afibrinogenämie. Darüberhinaus sind mehrere Alterationen des FGA-Gens beschrieben, die in einer Amyloid-Nephropathie resultieren. Häufigster Defekt ist die bereits oben erwähnte p.Glu526Val-Mutation, die eine niedrige Penetranz besitzt, so daß die Familienanamnese häufig leer ist. Die betroffenen Patienten fallen typischerweise im mittleren Alter durch eine Proteinurie oder einen Hochdruck auf. Innerhalb der nächsten vier bis acht Jahre führt die AFib-Amyloidose zum terminalen Nierenversagen.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA wird in Abhängigkeit vom Organbefall entweder das TTR-Gen oder ein Teil des FGA-Gens analysiert. Alternativ wird in einer Stufendiagnostik zunächst das 3'-Ende des Exons 5 des FGA-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, werden anschließend auch die PCR-Produkte der vier Exons des TTR-Gens generiert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen

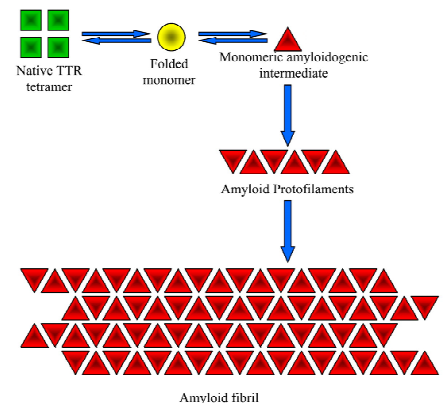


Abbildung aus: Chakrabarti, 2001. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 14757-14759