



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

### **Sichelzellerkrankung infolge einer Mutation im HBB ( $\beta$ -Globin)-Gen**

Die autosomal rezessiv vererbte Sichelzellerkrankung ist mit ca. 20-40 % heterozygoten Merkmalsträgern im tropischen Afrika besonders stark verbreitet, da der Überträgerstatus gegen eine Malaria schützt. In der schwarzen Bevölkerung Amerikas sind etwa 5-10 % heterozygote Anlageträger. Seltener tritt die Erkrankung dagegen in Mittel und Südamerika, im Mittleren Osten sowie im Mittelmeerraum (Griechenland, Türkei) und in Indien auf. Migrationsbedingt kommt sie mittlerweile auch in Mittel- und Nordeuropa vor. Häufigste Ursache der Sichelzellerkrankung ist ein Adenin $\rightarrow$ Thymin-Austausch in Exon 1 des HBB ( $\beta$ -Globin)-Gens auf Chromosom 11p15.4. Dadurch wird eine Glutaminsäure (GAG) an Position 6 (wobei das Methionin-Startkodon nicht mitgezählt wird) durch Valin (GTG) ersetzt (E6V). Bei homozygoten Individuen besteht das Hämoglobin infolgedessen überwiegend aus dem mutierten Hb S, einem geringeren, interindividuell unterschiedlichen Anteil an Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) und einem sehr kleinen Anteil an Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). Dieses pathologische Hämoglobin führt vor allem unter Provokationsbedingungen (Sauerstoffmangel, Exsikkose u.a.) zur Bildung deformierter, sichelförmiger Erythrozyten. Eine Störung der Mikrozirkulation mit Kapillarinfarkten sowie eine chronische Hämolyse mit Anämie sind die Folge.

Die klinische Symptomatik der Sichelzellerkrankung ist sehr variabel. Sie manifestiert sich in der Regel aufgrund der hämolytischen Anämie mit Blässe und Ikterus. Akute Verschlüsse der Endstrombahn (sog. Sichelzellkrisen) gehen mit heftigen Schmerzen und Schwellungen der betroffenen Körperregion einher. Bei Kindern häufig ist das Hand- und Fußsyndrom. Aber auch Knochen- und Gelenkkrisen, abdominelle Krisen, Priapismus-Episoden, Lungeninfarkte, cerebrale Infarkte oder Blutungen, Retina-Infarkte sowie Nekrosen und Ulcerationen der Haut können die Folge sein. Durch die chronische Hämolyse kommt es gehäuft zu einer Cholelithiasis. Akute Milz-Sequestrationskrisen führen zu einer funktionellen Asplenie. Eine der häufigsten Komplikationen bei Sichelzellpatienten sind daher schwere Infektionen, die vor allem im Rahmen einer Parvovirus B19-Infektion eine aplastische Krise auslösen können. Heterozygote Merkmalsträger (Phänotyp AS) sind dagegen bis auf gelegentlich auftretende Hämaturien meist klinisch unauffällig.

Neben einer Homozygotie für die E6V-Mutation kann die Sichelzellerkrankung auch durch eine zusammengesetzte Heterozygotie für die E6V-Substitution und einen zweiten, selteneren Aminosäure-Austausch im HBB-Gen (z.B. Hb C/E6K-Mutation, Hb D/E121Q-Mutation, Hb O/E121K-Mutation) oder eine  $\beta$ -Thalassämie (Hb S $\beta^+$  - oder Hb S $\beta^0$ -Thalassämie) verursacht sein.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird in einer Stufendiagnostik zunächst das Exon 1 untersucht. Ist die der E6V-Substitution zugrundeliegende Mutation nur in heterozygoter Form oder aber nicht nachweisbar, werden anschließend die restlichen zwei Exons des HBB-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Ist immer noch keine oder nur eine Mutation in heterozygoter Form nachweisbar, wird in einem dritten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der drei Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen im Bereich des HBB-Genlokus zu detektieren.

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