



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

### **Brutonsche Agammaglobulinämie infolge einer Mutation im BTK-Gen**

Mit einem Betroffenen pro 100.000-200.000 Individuen ist die X-chromosomal rezessiv vererbte Agammaglobulinämie (XLA) sehr selten. Sie wurde erstmals 1952 von O. C. Bruton als kongenitaler Defekt der Antikörper-Bildung beschrieben (Pediatrics 9: 722–728). Die Patienten sind typischerweise männliche Neugeborene oder Kleinkinder, die meist ab dem sechsten Lebensmonat an wiederholt auftretenden bakteriellen (insbesondere *Haemophilus influenzae*- und *Streptococcus pneumoniae*-) und Enterovirus-Infektionen leiden, die häufig einen schweren Verlauf nehmen. Pneumonie, Otitis media, Sinusitis, Konjunktivitis, Pyodermie und Diarrhoe sind dementsprechend häufig. Sepsis, Meningitis, septische Arthritis und Osteomyelitis sind gefürchtete Komplikationen. Nur der Urogenitaltrakt ist nicht gehäuft von Infektionen betroffen. Mildere Formen, die sich erst später im Leben mit einer Hypogammaglobulinämie und Infektionsneigung präsentieren, wurden lange Zeit als erworben gewertet oder als "common variable immunodeficiency" (CVID) fehlklassifiziert. Erst nach Einführung der genetischen Diagnostik stellte sich heraus, dass einige der Patienten mit einer vermeintlich sporadischen oder erworbenen Form der Hypogammaglobulinämie tatsächlich an einer XLA leiden. Ursache der Agammaglobulinämie ist ein Reifungsdefekt der B-Lymphozyten mit einem partiellen Block zwischen dem Pro- und Prä-B-Zell-Stadium. Dieser führt zu einem nahezu vollständigen Fehlen der reifen, CD19-positiven B-Lymphozyten und Plasmazellen im peripheren Blut und damit zu einer drastischen Verminderung aller Immunglobuline im Serum, wenn die maternalen Immunglobuline nach etwa vier bis sechs Monaten abgebaut worden sind. Die T-Lymphozyten sind dagegen nicht betroffen. Das bei dieser Erkrankung mutierte Protein ist eine im Zytoplasma lokalisierte, für die Aminosäure Tyrosin spezifische Protein-Kinase, die nach dem Erstbeschreiber der Erkrankung den Namen Bruton-Tyrosin-Kinase (Btk) trägt. Durch die Phosphorylierung spezifischer Tyrosyl-Reste anderer Proteine (z. B. Rezeptoren) ist die Btk in eine ganze Reihe von Signalübermittlungswegen eingebunden, die für das Wachstum und die Differenzierung lymphopoetischer Zellen von entscheidender Bedeutung sind. Die Btk gehört zu einer Familie von strukturell sehr ähnlichen, aus funktionellen Domänen aufgebauten Protein-Kinasen, die die sogenannte Tec-Familie bilden. Das dieses Protein kodierende BTK-Gen ist auf dem X-Chromosom (Xq21.33-q22) lokalisiert, umfasst etwa 37 Kilobasen DNA und besteht aus 19 Exons. Die Gendefekte sind zumeist Punktmutationen, die zu Aminosäure-Substitutionen, vorzeitigen Stop-Kodons oder Störungen des Spleißens der BTK-mRNA führen. Sehr viel seltener sind größere Deletionen oder Insertionen im Bereich des BTK-Genlokus die Ursache der Erkrankung. Bei ca. zwei Dritteln der XLA-Patienten soll es sich um ererbte Mutationen und bei etwa einem Drittel um spontane Neumutationen handeln. Insgesamt lassen sich jedoch nur in ungefähr 80 % aller XLA-Fälle Alterationen des BTK-Gens finden, was auf eine Heterogenität der zugrundeliegenden Gendefekte schließen lässt. Darüber hinaus sind autosomal rezessiv vererbte Formen der Erkrankung bekannt, die zum Beispiel durch Mutationen in der  $\mu$ -Schwerkette, in der Ersatz ("surrogate")-Leichten Kette, in der Ig[alpha]- oder in der Ig[beta]-Kette verursacht sind.

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

**Methode:** In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 16-19 (TK- oder Kinase-Domäne) des BTK-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, werden in einem zweiten Schritt die Exons 11-15 (SH2-Domäne), in einem dritten Schritt die Exons 2-5 (PH-Domäne) und in einem vierten Schritt die Exons 1 und 6-10 analysiert. Im negativen Fall wird in einem fünften Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Insertionen zu identifizieren.

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