



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Kongenitale Alveolarproteinose oder interstitielle Lungenerkrankung infolge von Mutationen im ABCA3-Gen

Pulmonaler Surfactant ist ein Phospholipid-Protein-Gemisch, das von Typ II-Alveolarepithelzellen (AECII) synthetisiert und sezerniert wird, den Stammzellen des Lungenparenchyms, die etwa 10 % des Alveolarraums bedecken. Die Proteinkomponenten sind die Surfactant-Proteine A, B, C und D. SP-B und SP-C erniedrigen zusammen mit Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) die Oberflächenspannung an der Luft-Wasser-Grenze und verhindern dadurch einen endexpiratorischen Kollaps der Alveolen und terminalen Bronchiolen. SP-A und SP-D sind dagegen Bestandteile der Erregerabwehr der Lunge. Surfactant-Recycling und -Katabolismus wird durch den Granulozyten-/Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) gesteigert, während die Expression der SFTPB- und SFTPC-Gene durch den Transkriptionsfaktor NKX2-1 reguliert wird. Ein weiteres für den Surfactant-Metabolismus wichtiges Protein ist der "ATP-binding cassette transporter 3" (ABCA3), der Phospholipide in sekretorische Lamellenkörperchen transportiert, die im Zytoplasma der Typ II-Alveolarepithelzellen lokalisiert sind. Die Lamellenkörperchen speichern die Phospholipide und setzen sie bei Bedarf durch Exozytose frei. ABCA3 wird vor allem in der Membran der Lamellenkörperchen synthetisiert, aber auch vom Herzmuskel, dem Gehirn, der Bauchspeicheldrüse, der Niere und den Thrombozyten produziert. Das Protein gehört zur Familie der ABC-Transporter, die den aus der ATP-Hydrolyse resultierenden Energiegewinn dazu nutzen, unterschiedliche Substrate durch biologische Membranen hindurch zu transportieren.

Die vermutete Rolle des ABCA3 im Surfactant-Phospholipid-Metabolismus machte das für dieses 1704 Aminosäuren lange Protein kodierende Gen zu einem interessanten Kandidaten auf der Suche nach kausalen Defekten, die zu einem angeborenen Mangel an Surfactant führen. Shulenin et al. publizierten im Jahre 2004 als erste ABCA3-Mutationen, die bei 16 der 21 untersuchten Kinder aus 14 Familien Ursache der schweren neonatalen Lungenerkrankung waren (New Engl. J. Med. 350: 1296-1303). Die Aminosäure-Substitutionen, kleinen Insertionen und Deletionen sowie Stopkodon- und Spleißstellen-Mutationen resultieren entweder in einem Funktionsverlust des korrekt gefalteten Proteins oder in einem fehlgefalteten Protein, das im endoplasmatischen Retikulum akkumuliert und zu einem sog. ER-Stress führt. Folgen sind eine neonatale Alveolarproteinose und eine interstitielle Pneumonitis mit einer Hyperplasie der Typ II-Alveolarepithelzellen, einer Akkumulation von Alveolarmakrophagen und proteinhaltigem Material in den distalen Alveolen und einer Zunahme der Wanddicke des Interstitiums. Auch die Reifung der Lamellenkörperchen ist beeinträchtigt. Die ABCA3-Defizienz führt darüber hinaus zu einem Surfactant, dem es an Phosphatidylcholin mangelt, und zu einer Akkumulation von SP-B- und SP-C-Vorstufen.

Bis heute sind über 100 verschiedene genetische Defekte unterschiedlichen Schweregrades identifiziert worden, die auch Ursache eines potentiell tödlichen "respiratory distress syndrome" (RDS) des Neugeborenen oder aber einer chronischen interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) des Kindes- und Jugendalters sein können. Darüber hinaus ist ein Glutaminsäure-zu-Valin-Austausch an Aminosäure-Position 292 beschrieben, der bei etwa 4 % der RDS-Patienten gefunden wird und möglicherweise das RDS-Risiko oder den Schweregrad der Lungenerkrankung beeinflusst. Des Weiteren sind Einzelfallberichte von Patienten mit einer SP-C-Defizienz erschienen, deren Erkrankung durch eine zusätzliche heterozygote ABCA3-Mutation aggraviert wurde. Zudem sind bislang drei Patienten mit einem homozygoten Gendefekt beschrieben worden, die infolge einer uniparentalen Disomie zwei Chromosomen von einem Elternteil geerbt hatten (Hamvas et al. 2009. J. Pediatr. 155: 854-859). Dies wurde erst durch eine Sequenzanalyse der entsprechenden Genomabschnitte beider Eltern aufgedeckt. Ein Elternteil trug die Mutation in heterozygoter Form, während der andere Elternteil die Normalsequenz aufwies.

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die Protein-kodierenden Exons 4 - 33 des ABCA3-Gens auf Chromosom 16p13.3 in drei Schritten analysiert. Zunächst werden die Exons 4, 5, 8, 25 und 28 - 31 amplifiziert und sequenziert. Lässt sich nur eine oder keine Mutation nachweisen, werden im zweiten Schritt die Exons 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 23 und 24 und im dritten Schritt die restlichen Exons 15 - 18, 20 - 22, 26, 27, 32 und 33 untersucht.

Zeiddauer: ca. ein bis zwei Wochen