



S-Allel

Synonyma α_1 -Antitrypsin- (Pi-) Gen, α_1 -Proteinaseinhibitor-(Pi)-Gen

Material EDTA-Blut, 2,7 mL (Blutbildröhrchen)

Methode NAA, RFLB

Qualitätskontrolle Zertifikat

Siehe auch Tabellen Humangenetik

Anforderungsschein Download und Analysenposition

Auskünfte Molekulare Humangenetik

Analysenkosten EBM, GOÄ

Indikation Abklärung Ikterus neonatorum prolongatus, gehäuftes Auftreten von bronchialen Infekten und chronisch obstruktiven Bronchitiden.

Humangenetik Das auf Chromosom 14q32.13 gelegene Gen umfasst einen Bereich von 13,1 kb mit 7 Exonen. Genprodukt ist der extrazelluläre Protease-Inhibitor α_1 -Antitrypsin (M_r 46,7 kDa). Seine inhibitorische Funktion ist hauptsächlich gegen Elastase gerichtet, was den Schutz der Lunge und Atemwege vor der proteolytischen Zerstörung durch Leukozyten-Elastase bewirkt.

Das Gen enthält mindestens zwei Enhancerelemente, eines am 5'-Ende, das vorwiegend die Basissekretion reguliert und eines am 3'-Ende, das auf eine Interleukin 6-Stimulierung anspricht. Bei Mutationen des 3'-Enhancers fehlender reaktiver Anstieg von AAT bei akute Phase-Reaktionen. Bisher mehr als 90 Mutanten des AAT-Gens beschrieben.

Nach dem Proteasen-Inhibitor (Pi)-Klassifikationssystem werden die elektrophoretisch schneller wandernden Varianten mit Buchstaben aus dem Anfangsteil des Alphabets, die langsam wandernden Varianten mit solchen aus dem zweiten Teil bezeichnet. PiZ ist somit die AAT-Variante mit der geringsten Wanderungsgeschwindigkeit, d. h. die am weitesten kathodenwärts gelegene Fraktion.

Bekannte Mutationen des AAT-Gens betreffen Aminosäuresubstitutionen, Deletionen von Gensegmenten, die gegebenenfalls die Transkription vollständig unterbinden können (Null-Varianten).

Allgemeines normales Allel: PiM

Klinisch relevante Defekte: Sie werden entsprechend ihrer Allel-Frequenzen in der Bevölkerung in häufige und seltene Defekte unterteilt. Häufige Defektvarianten sind Z ($\text{Glu}^{342} \rightarrow \text{Lys}$) und S ($\text{Glu}^{264} \rightarrow \text{Val}$). Heterozygote PiZ-Merkmalträger sind mit 5 % in Nordwesteuropa vertreten. Bei homozygoten PiZZ-Individuen findet sich zwar eine normale Synthese des mutierten Proteins, es werden jedoch nur 15 % aus den Zellen sezerniert, 85 % verbleiben im endoplasmatischen Retikulum, polymerisieren zu Aggregaten und führen bei unvollständiger Degradation (Ungleichgewicht von Synthese und Degradation) zu Perjud-Acid-Schiff-Reaktion (PAS)-positiven Einschlusskörperchen und Schädigung der Zellen.

Erbgang Die Pi-Varianten werden kodominant vererbt.

Symptome Etwa 10 % der Neugeborenen mit dem Genotyp PiZZ zeigen einen Ikterus neonatorum prolongatus mit Übergang in Leberzirrhose. Nach dem 40. Lebensjahr entwickeln Träger des Genotyps PiZZ oder PiSS degenerative Lungenveränderungen mit Ausprägung eines Emphysems. Häufige bronchiale Infekte und Nikotinexposition führen rasch zur Lungenobstruktion und Entwicklung eines Cor pulmonale.

G. Schlüter, H.-P. Seelig