

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

## **Kongenitale Alveolarproteinose (MIM ID #300770) infolge einer Mutation in der Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor-Rezeptor- $\alpha$ -Untereinheit (GM-CSF-R $\alpha$ ; MIM ID #306250)**

Surfactant-Proteine und Phospholipide bilden gemeinsam den Surfactant, der die Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeitsgrenze herabsetzt und dadurch zum einen den Kollaps der Lungenbläschen verhindert und zum anderen den Gasaustausch erleichtert.

Bei der seltenen pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) führt die Akkumulation von Surfactant-Proteinen in den Lungenalveolen zu einer Atemnot und in schweren Fällen zu einem respiratorischen Versagen. Normalerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen der Surfactant-Produktion durch die Alveolar-Epithelzellen Typ II und der Aufnahme sowie dem Abbau durch Alveolar-Makrophagen. Diese Homöostase wird durch den Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) reguliert, der den Surfactant-Katabolismus stimuliert.

Man unterscheidet dementsprechend eine primäre oder erworbene PAP, bei der die GM-CSF-Signalübertragung z. B. durch hohe Titer von GM-CSF-Autoantikörpern inhibiert ist, von einer sekundären PAP, bei der die Funktion der Alveolar-Makrophagen gestört oder deren Zahl reduziert ist. Darüberhinaus gibt es angeborene Erkrankungen der Surfactant-Homöostase, die auf Mutationen in den Surfactant-Proteinen (SP) B und C sowie im "ATP-binding cassette transporter 3", einem Phospholipid-Transportprotein, beruhen.

GM-CSF wird von aktivierten T-Lymphozyten und Makrophagen synthetisiert, kann aber beispielsweise auch von Endothelzellen und Fibroblasten nach Stimulation durch TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und -2 sowie Interferon- $\gamma$  produziert werden. GM-CSF wurde ursprünglich nach seiner Fähigkeit benannt, die Proliferation und Differenzierung von Granulozyten und Makrophagen zu induzieren. Heute weiß man, daß dieses Protein unter anderem auch Eosinophile, Basophile, invariante natürliche Killer-T-Zellen, Endothelzellen und Zellen des neuronalen Netzwerks beeinflusst. Seine Wirkung übt GM-CSF durch Bindung an einen auf diesen Zellen exprimierten heterodimeren GM-CSF-Rezeptor aus, der aus einer Ligandenbindenden  $\alpha$ -Kette und aus einer signalübertragenden  $\beta$ -Kette besteht. Die  $\beta$ -Kette ist zugleich auch Bestandteil des IL-3- und IL-5-Rezeptors. Ein Funktionsverlust der für GM-CSF und die GM-CSF-Rezeptor- $\beta$ -Kette kodierenden Gene in Mäusen führte jedoch überraschenderweise nicht zu einer Störung der Hämatopoese, sondern zu einem PAP-ähnlichen Krankheitsbild.

Untersuchungen von PAP-Patienten haben nun gezeigt, daß ein Funktionsverlust der  $\alpha$ -Kette ebenfalls zu dieser Erkrankung führt (Suzuki et al. 2008. J. Exp. Med. 205: 2703-2710; Martinez-Moczygemba et al. 2008. J. Exp. Med. 205: 2711-2716). Das mutierte CSF2RA-Gen ist in der sogenannten pseudoautosomalen Region (PAR) am Ende des kurzen Arms des X-Chromosoms gelegen. Eine homologe, etwa 2,6 Megabasen lange Sequenz findet sich auch am Ende des kurzen Arms des Y-Chromosoms. Diese Chromosomenabschnitte ermöglichen es, daß die unterschiedlichen Geschlechtschromosomen während der männlichen Meiose rekombinieren können. Gene, die in dieser Region liegen, unterliegen nicht der X-chromosomalen Inaktivierung. Dementsprechend sind die betroffenen Patienten entweder homozygote Träger einer einzigen Alteration oder zusammengesetzt heterozygote Träger zweier Mutationen. Defekte eines Allels dagegen führen nur bei Haploinsuffizienz oder bei gleichzeitiger Inaktivierung des zweiten Allels z. B. infolge einer größeren Deletion zu einer PAP.

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

**Methode:** Nach Isolierung der Patienten-DNA werden die Protein-kodierenden Exons 3-13 des auf Chromosom Xp22.32 und Yp11.3 gelegenen CSF2RA-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Im negativen Fall wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen im Bereich des Genlokus zu detektieren.

**Zeitdauer:** ca. drei Wochen

---