



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

### **Reaktives Amyloidose-Risiko infolge von Mutationen im SAA1-Gen (Untersuchung zweier Aminosäure-Austausche an den Positionen 52 und 57 des SAA1-Proteins)**

Die erworbene, reaktive AA-Amyloidose ist die Folge chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie zum Beispiel einer juvenilen idiopathischen oder rheumatoiden Arthritis, einer Bronchiektasie, einer Osteomyelitis, eines Morbus Crohn, einer Tuberkulose, einer Malaria oder einer hereditären autoinflammatorischen Erkrankung (familiäres Mittelmeerfieber (FMF) sowie TNF-Rezeptor- und Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS bzw. CAPS); nur selten Hyperimmunglobulinämie D und periodisches Fieber-Syndrom (HIDS)). Abgegrenzt werden müssen hiervon die AL-Amyloidose, bei der sich die von einem B-Zell-Tumor im Überschuss produzierten monoklonalen leichten Immunglobulin-Ketten in den Organen ablagern, und die hereditären Amyloidosen, die Folge einer mutationsbedingten Selbstaggregation einzelner Proteine sind (Untersuchung der entsprechenden Gene separat anforderbar). Serum-Amyloid A (SAA) wird wegen seiner Bindung an Lipoproteine hoher Dichte (HDL) zu den Apolipoproteinen gezählt. Der Mensch synthetisiert in der Leber drei in der Aminosäuresequenz unterschiedliche SAA-Proteine, die von drei verschiedenen Genen auf Chromosom 11p15.1 kodiert werden. SAA1 und SAA2 werden im Rahmen einer Entzündungsreaktion als Folge der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine bis um das Tausendfache vermehrt gebildet und dadurch zur Haupt-Apolipoproteinkomponente der HDL3. SAA4 wird dagegen durch eine Inflammation nicht hochreguliert, sondern konstitutiv exprimiert und ist daher ständig in niedriger Konzentration in HDL3-Partikeln nachweisbar.

SAA1 ist ein 104 Aminosäuren langes Protein, dessen aminoterminalen 66-76 Aminosäuren nach enzymatischer Spaltung des Proteins in Makrophagen und Ausbildung einer  $\beta$ -Faltblatt- statt einer  $\alpha$ -Helix-Struktur die Fähigkeit erlangen, im extrazellulären Raum stabile und durch Bindung unter anderem an Proteoglykane, Heparansulfat und Serum-Amyloid P unlösliche Amyloidfibrillen auszubilden. Die Ablagerung dieser fehlgefalteten, selbstaggregierenden Degradationsprodukte, die als Amyloid A (AA)-Protein bezeichnet werden, beginnt allerdings erst nach Überschreiten einer kritischen Minimalkonzentration. Das SAA1-Gen ist, ähnlich wie zum Beispiel das APOE-Gen, polymorph, kodiert also für unterschiedliche Proteinvarianten. Unterschieden werden das SAA1 $\alpha$ - oder SAA1.1-Allel (Val52 (GTC)/Ala57 (GCG)), das SAA1 $\beta$ - oder SAA1.2-Allel (Ala52 (GCC)/Val57 (GTG)) und das SAA1 $\gamma$ - oder SAA1.3-Allel (Ala52 (GCC)/Ala57 (GCG)). Die durch die Entzündungsreaktion gesteigerte SAA-Synthese führt zu einem starken Anstieg der SAA-Spiegel im Serum. Das Amyloidose-Risiko ist abhängig von der Dauer und dem Ausmaß der SAA-Erhöhung. Dennoch entwickeln nicht alle betroffenen Patienten eine AA-Amyloidose. Deshalb ist schon seit Ende der 80iger Jahre postuliert worden, dass andere Faktoren das Amyloidose-Risiko eines Patienten mitbestimmen. So wurde bei japanischen Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis beobachtet, dass eine Homozygotie für das SAA1 $\gamma$ -/SAA1.3-Allel mit der Entwicklung einer AA-Amyloidose und dem Überleben assoziiert ist (Nakamura et al. 2006. Rheumatology 45: 43-49). Unter Kaukasiern führt dagegen die Homozygotie für das SAA1 $\alpha$ -/SAA1.1-Allel zu einem etwa drei- bis siebenfach höheren Risiko, in der Folge an einer AA-Amyloidose zu erkranken. Ursache ist möglicherweise die leichtere Degradation dieser Isoform durch Matrix-Metalloproteinase 1 (MMP-1), wodurch es zu einer vermehrten Bildung amyloidogener Spaltprodukte kommt. Wichtigste Organkomplikation ist die Nierenamyloidose. Das sich im Nierengewebe ablagernde AA-Protein führt zu einer progredienten Funktionseinschränkung und in letzter Konsequenz zu einem terminalen Nierenversagen. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts mit Diarrhoe und Malabsorption wird in ca. 20 % der Fälle beobachtet, während eine Hepatomegalie, eine Splenomegalie, eine Polyneuropathie und ein Amyloid-Kropf deutlich seltener sind. Die SAA-Amyloidose ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Das Risiko eines vorzeitigen Versterbens steigt mit höheren SAA-Werten an und ist bei Spiegeln > 155 mg/l um fast das 18fache höher als bei Konzentrationen unter 4 mg/l.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das Exon 3 des SAA1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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