



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

### **Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom**

Das Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom ist durch eine bereits in früher Kindheit auftretende exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer Malabsorption, einer Steatorrhoe und einem Mangel an den fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K charakterisiert, die zu einer Gedeihstörung führt und den Verdacht einer Cystischen Fibrose aufkommen lässt (Burroughs et al. 2009. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 23: 233-248). Schweißtest und Lungenfunktion erweisen sich jedoch als normal. Bildgebende Verfahren zeigen ein kleines Pankreas, das hauptsächlich aus Fett besteht. Die endokrine Funktion des Organs ist dagegen in der Regel ungestört. Allerdings sind auch SBDS-Patienten mit einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus in der Literatur beschrieben.

Des Weiteren fallen bei etwa der Hälfte der Patienten Skelettdysplasien in Form einer metaphysealen Dysostose auf, die zu einer Wachstumsretardierung führen. Betroffen ist vor allem der Femurkopf. Auch Veränderungen des Brustkorbs in Form einer verengten Öffnung oder verkürzter Rippen lassen sich in etwa 30-50 % der Fälle beobachten. Daneben besteht praktisch immer eine intermittierende Neutropenie, bei 42-82 % der Patienten auch eine Anämie und bei 24-88 % ebenfalls eine Thrombopenie. Sind alle drei Zellreihen betroffen, ist die Prognose am schlechtesten und es besteht die Gefahr der Entwicklung einer aplastischen Anämie und einer Sepsis. Außerdem besteht eine Tendenz zur malignen Entartung mit dem gehäuftem Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie (insbesondere einer M6) auf dem Boden eines myelodysplastischen Syndroms und zytogenetischer Aberrationen (insbesondere der Chromosomen 7 und 20). Die Neutropenie ist (Mit-)Ursache einer gesteigerten Anfälligkeit für Infektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen. Die meisten Patienten weisen darüber hinaus eine Hepatomegalie mit Fibrose und Verfettung auf, die zu einer Erhöhung der Leberenzym-Werte um das Zwei- bis Dreifache führt. Die Werte normalisieren sich jedoch bis zum 5. Lebensjahr. Die Prognose der nicht so schwer betroffenen Kinder scheint überhaupt relativ gut zu sein, da es im Langzeitverlauf auch zu einer deutlichen Verbesserung des Längenwachstums sowie der exokrinen Pankreasfunktion und zu einer Abnahme der Infektneigung kommt. Allerdings bestehen zum Teil deutlich neurokognitive Defizite, die die intellektuelle Leistungsfähigkeit und persönliche Unabhängigkeit beeinträchtigen. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Im Jahre 2003 gelang einer kanadischen Arbeitsgruppe unter Federführung von Frau Dr. J. M. Rommens die Identifizierung des bei dieser Erkrankung defekten SBDS-Gens auf Chromosom 7q11, das aus fünf Exons besteht (Boocock et al. 2003. Nature Genet. 33: 97-101). Es liegt zusammen mit einem anderen Gen in einer Region, die während der Evolution dupliziert worden ist. Die verdoppelte Sequenz befindet sich etwa 5,8 Megabasen distal und enthält eine zu 97 % identische, unprozessierte Kopie des SBDS-Gens, die durch Nukleotidaustausche und Deletionen ihre Funktion verloren hat. Die Analyse der zugrundeliegenden genetischen Defekte in Patienten mit Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom hat zur Entdeckung einer ganzen Reihe von Nukleotidsubstitutionen, Insertionen, Deletionen und Spleißstellen-Mutationen in allen fünf Exons geführt. In ca. 95% der Fälle sind Exon 2 und Intron 2 betroffen. Die in diesem Bereich entdeckten Nukleotidsubstitutionen entsprechen in einem Großteil der Fälle denen, die für das nichtprozessierte Pseudogen charakteristisch sind, so dass von einer sog. Genkonversion als Ursache der Erkrankung ausgegangen werden muss. Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, dass das SBDS-Protein durch Bindung an die Mikrotubuli für die Stabilität der Mitose-Spindel und damit für die korrekte Chromosomen-Segregation während der Zellteilung essentiell ist. Das erklärt die bei SBDS-Patienten beobachtete Karyotyp-Instabilität. Darüber hinaus spielt es eine wichtige Rolle im Zusammenbau der Ribosomen-Untereinheiten und damit in der mRNA-Translation sowie in der Regulation der Expression von Genen, die für ribosomale Proteine kodieren oder deren Produkte für die Transkription und Prozessierung ribosomaler RNA wichtig sind.

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

**Methode:** In einer Stufendiagnostik wird zunächst das Exon 2 des SBDS-Gens amplifiziert und sequenziert. Ist nur ein Allel defekt oder keine Mutation vorhanden, werden in einem zweiten Schritt auch die restlichen vier Exons untersucht.

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