



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

### **Zyklische / kongenitale Neutropenie als Folge einer Mutation im ELANE-Gen**

Die zyklische Neutropenie (CN) ist durch alle 15 bis 35 Tage (in der Regel 20-22 Tage) wiederkehrende Episoden schwerer Granulozytopenien ( $< 500/\text{mm}^3$ ) charakterisiert, die mit Fieber von 4 bis 5 Tagen Dauer assoziiert sind. Ursache ist eine periodische Reduktion der Bildung neutrophiler Granulozyten im Knochenmark. Die Fieberschübe werden von oropharyngealen Entzündungen (aphthöse Stomatitis, Gingivitis, Parodontitis, Pharyngitis) und Hautinfektionen (Furunkulose) sowie einer zervikalen Lymphadenopathie begleitet. Die Erkrankung beginnt meist im ersten Lebensjahr oder im Kleinkindalter. Eine CN ist ausgeschlossen, wenn die mindestens zweimal pro Woche bestimmten absoluten Neutrophilenzahlen über insgesamt 6 bis 8 Wochen normal sind. Die schwere kongenitale Neutropenie (SCN) ist im Gegensatz zur CN durch eine dauerhafte schwere Granulozytopenie als Folge einer Reifungsstörung der myeloiden Zellen auf der Ebene der (Pro-)Myelozyten gekennzeichnet. Diese Blockierung der Granulozyten-Differenzierung führt zu einer extremen Verminderung der Granulozyten ( $< 200/\text{mm}^3$ ), Fieber, Infekten, einer chronischen Pneumonie sowie Lungen- und Leber-Abszessen. Gefürchtetste Komplikation der Erkrankung ist die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie. Dieses Risiko scheint bei Patienten mit einer CN dagegen nicht zu bestehen. Die CN und die SCN sind seltene Erkrankungen mit einer geschätzten Häufigkeit von 1–2 Fällen/1 Million Einwohner. Die autosomal dominante und die sporadische CN werden wie auch mehr als 50 % der autosomal dominant vererbten und sporadischen SCN-Fälle durch strukturelle Veränderungen der Neutrophilen-Elastase verursacht, deren Gen auf Chromosom 19p13.3 lokalisiert ist. Die autosomal rezessiv vererbte SCN (Kostmann-Syndrom) ist dagegen nicht Folge eines strukturellen Defekts im ELA2-/ELANE-Gen, sondern (zumindest in einem Teil der Fälle) durch Mutationen im HAX1-Gen bedingt (Klein et al. 2007. Nat. Genet. 39: 86-92).

Die Neutrophilen-Elastase wird während der Differenzierung der Promyelozyten und Promonozyten gebildet und in den azurophilen zytoplasmatischen Granula der Neutrophilen und Monozyten gespeichert. Die 218 Aminosäuren lange Serin-Protease wird im Rahmen einer Entzündungsreaktion sezerniert und greift vor allem Gram-negative Bakterien an, kann aber auch eine Vielzahl von Proteinen degradieren. So soll sie z. B. für die beim pulmonalen Emphysem, bei der rheumatoiden Arthritis und beim „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) beobachtete Gewebszerstörung verantwortlich sein. Wichtigster physiologischer Inhibitor ist das  $\alpha$ -1-Antitrypsin.

Ursache der schweren kongenitalen Neutropenie ist wahrscheinlich eine Aktivierung des sogenannten "unfolded protein response" (UPR). Wenn die Proteinfaltung z. B. durch Aminosäure-Substitutionen gestört ist, häufen sich nicht und/oder fehlgefaltete Proteine im endoplasmatischen Retikulum an. Dies wird als ER-Stress bezeichnet. In der Folge werden Signaltransduktionswege aktiviert, die zu einer Verminderung der Transkriptionsrate, zur Degradation des mutierten Proteins und zur Apoptose der Zelle führen können. Dies würde erklären, wie unterschiedliche ELA2-/ELANE-Mutationen zu einem sehr ähnlichen Phänotyp, nämlich einem Reifungsstopp auf der Ebene der (Pro-) Myelozyten und einer gesteigerten Apoptose der myeloischen Zellen führen.

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

**Methode:** Aus der EDTA-Blutprobe des Patienten wird die genomische DNA isoliert. Anschließend werden die fünf Exons des ELA2-/ELANE-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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