



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

### **X-chromosomal rezessiv vererbte chronische Granulomatose infolge einer Mutation im CYBB-Gen**

Neutrophile Granulozyten bekämpfen in den Körper eingedrungene Bakterien und Pilze. Etwa 1011 Granulozyten werden pro Tag gebildet. Im Falle einer Infektion wandern die Zellen zur Eintrittspforte, um die Erreger zu phagozytieren. Mikrobizide Granula, die unter anderem Proteasen, Lysozym, die NADPH-Oxidase sowie die Myeloperoxidase enthalten, fusionieren mit dem Phagosom. Durch die NADPH-Oxidase werden Superoxidanionen ( $O_2^-$ ) und durch die Myeloperoxidase Hypochloritionen ( $OCl^-$ ) generiert, die einerseits hochtoxisch sind und die phagozytierten Bakterien und Pilze direkt abtöten können und andererseits möglicherweise weitere nicht-oxidative Stoffwechselwege aktivieren. Ist die Entzündung abgeklungen, werden die Granulozyten durch Apoptose eliminiert, um den Körper vor der Freisetzung mikrobizid wirkender Proteasen aus den alternden Zellen zu schützen. Angeborene Defekte der Phagozytose können entweder die mikrobizide Superoxidanionen-Produktion oder die Anheftung der Leukozyten stören und führen zur chronischen granulomatösen Erkrankung (CGD) bzw. zur Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (LAD). Die CGD wurde in den 1950er Jahren erstmals beschrieben und zunächst als fatale granulomatöse Erkrankung des Kindesalters bezeichnet. Ursache der Erkrankung, für die eine jährliche Inzidenz von etwa 1:200.000 - 1:250.000 Geburten angegeben wird, ist eine Störung in der Synthese der Superoxidanionen bildenden Phagozyten-Oxidase (phox), die aus sechs verschiedenen Untereinheiten besteht, die separat im Zytoplasma (p40phox, p47phox, p67phox und rac2) bzw. in Membranvesikeln (p22phox und gp91phox; zusammen als Cytochrom b558 bezeichnet) gelagert werden. Erst im Falle einer Infektion wird aus diesen sechs Proteinen vor allem in der Phagosomen-Membran der funktionell aktive Enzym-Komplex gebildet, der die Übertragung eines Elektrons vom zytoplasmatischen NADPH auf den molekularen Sauerstoff katalysiert ( $NADPH + 2 O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2 O_2^-$ ). Da NADPH dabei oxidiert wird, ist der Enzym-Komplex auch als NADPH Oxidase bezeichnet worden. Mutationen der Untereinheiten p22phox, p47phox, p67phox und gp91phox sind als Ursache der Erkrankung identifiziert worden. Defekte des gp91phox machen ca. 65-75 % der Fälle aus, Mutationen des p47phox etwa 25 %, und den Rest teilen sich p22phox und p67phox. Dabei werden die gp91phox-Mutationen X-chromosomal rezessiv und die anderen Defekte autosomal rezessiv vererbt. Autosomal dominante Erbgänge sind dagegen bislang nicht beschrieben, was bei Funktionsverlust-Mutationen zu erwarten ist. Lunge, Haut, Lymphknoten und Leber sind die häufigsten Infektionsorte. Klinisch präsentiert sich die NADPH-Oxidase-Defizienz dementsprechend typischerweise mit Pneumonien, einer infektiösen Dermatitis und dem Auftreten rekurrender Hautabszesse. Mikroskopisch finden sich Gewebsgranulome. Die Mehrzahl der Infektionen wird durch *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* und *Aspergillus* verursacht. Auch eine Salmonellose oder Tuberkulose kann als Folge der Erkrankung auftreten. Die Überlebensrate betroffener Patienten hat sich in den letzten Jahren insbesondere auch durch den Einsatz neuer antifungaler Medikamente dramatisch gebessert, wobei die X-chromosomal rezessive Form mit einer Mortalitätsrate von 5 %/Jahr versus 2 %/Jahr bei den autosomal rezessiv vererbten Formen eine deutlich schlechtere Prognose hat. Dagegen ist die Morbidität noch immer hoch, denn die meisten Patienten erleiden etwa alle drei bis vier Jahre eine schwere Infektion. Darüberhinaus leiden einer amerikanischen Studie zufolge 47 % der Patienten mit einer X-chromosomalen CGD an einer biopsisch gesicherten inflammatorischen Darmerkrankung (IBD).

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

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die 13 Exons des CYBB-Gens auf Chromosom Xp21.1 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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