



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

### **Familiäre interstitielle Lungenerkrankung infolge einer Surfactant-Protein C-Defizienz**

Pulmonaler Surfactant ist ein Gemisch aus Lipiden (vor allem Phospholipide und zu einem geringeren Teil Cholesterin) und den Surfactant-Proteinen A, B und C. Er setzt die Oberflächenspannung der Alveolen herab und verhindert einen endexpiratorischen Kollaps der Alveolen und terminalen Bronchiolen. Während ein Mangel an Surfactant in einer Entfaltungsstörung der Mehrzahl der Alveolen resultiert (Krankheit der hyalinen Membranen), führt eine isolierte Defizienz des Surfactant-Proteins B zu der autosomal rezessiv vererbten, potentiell tödlichen kongenitalen Alveolarproteinose. Strukturelle Alterationen des Surfactant-Proteins C (SP-C) sind dagegen in einem Teil der Fälle die Ursache sowohl sporadischer als auch familiär gehäuft auftretender Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) unter dem histopathologischen Bild einer idiopathischen Lungenfibrose, einer unspezifischen interstitiellen Pneumonitis (NSIP) oder aber einer desquamativen interstitiellen Pneumonitis. Pro-SP-C ist ein von Typ II-Alveolarepithelzellen synthetisiertes, 197 Aminosäuren langes Transmembran-Protein, dessen N-terminale 23 Aminosäuren in das Zytosol der Zelle ragen, während die Aminosäuren 24-58 die Transmembran-Domäne und die Aminosäuren 59-197 den in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums hineinreichenden Teil des Proteins bilden. Durch proteolytische Prozessierung wird das aus 35 Aminosäuren bestehende, sezernierte SP-C gebildet, das dem extrem hydrophoben Transmembran-Segment entspricht. Eine autosomal dominant vererbte Mutation des SFTPC-Gens auf Chromosom 8p21 als Ursache einer familiären desquamativen interstitiellen Pneumonitis wurde erstmals von Nogee et al. im Jahre 2001 beschrieben (N. Engl. J. Med. 344: 573-579). In einem im Jahre 2002 publizierten Abstrakt (Chest 121: 20S-21S) untersuchten dieselben Autoren 34 Kinder mit einer chronischen Lungenerkrankung unbekannter Ätiologie, von denen sich elf als heterozygote Träger einer Alteration in der kodierenden Region dieses Gens erwiesen. Die bislang identifizierten Mutationen führen überwiegend zur Substitution hochkonservierter Aminosäuren vor allem in der carboxylterminalen, sogenannten Brichos-Domäne des Proteins (Positionen 94-197), die wahrscheinlich als Chaperon fungiert, indem es die  $\alpha$ -helikale Struktur der Transmembran-Domäne aufrechterhält und damit eine Selbstaggregation des SP-C verhindert, bevor dieses zusammen mit anderen Proteinen und Phospholipiden den Surfactant bilden kann. Häufigster Defekt ist jedoch ein Isoleucin (ATT)-zu-Threonin (ACT)-Austausch an Position 73 des Proteins. Aber auch das Fehlen des ca. 5 Kilodalton großen aktiven SP-C-Fragments z. B. infolge einer Spleißstellen-Mutation kann zu einer idiopathischen Lungenerkrankung führen. Der Phänotyp der betroffenen Patienten ist sehr variabel, da die Penetranz der Mutationen durch verschiedene modifizierende Faktoren (z. B. Alter, andere genetische Faktoren, Infektionen, Toxine) beeinflusst wird. Die sporadischen Fälle sind dagegen zum Teil Folge einer de novo-Mutation.

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

**Methode:** Die fünf Protein-kodierenden Exons des SFTPC-Gens werden mit Hilfe der PCR aus genomischer DNA amplifiziert und sequenziert.

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