



S-Allel

Synonyma α_1 -Antitrypsin- (Pi-) Gen, α_1 -Proteinaseinhibitor-(Pi)-Gen

Material EDTA-Blut, 2,7 mL (Blutbildröhrchen)

Methode NAA, RFLB

Qualitätskontrolle [Zertifikat](#)

Siehe auch [Tabellen Humangenetik](#)

Anforderungsschein [Download](#) und [Analysenposition](#)

Auskünfte [Molekulare Humangenetik](#)

Indikation Abklärung Ikterus neonatorum prolongatus, gehäuftes Auftreten von bronchialen Infekten und chronisch obstruktiven Bronchitiden.

Humangenetik Das auf Chromosom 14q32.13 gelegene Gen umfasst einen Bereich von 13,1 kb mit 7 Exonen. Genprodukt ist der extrazelluläre Protease-Inhibitor α_1 -Antitrypsin (M_r 46,7 kDa). Seine inhibitorische Funktion ist hauptsächlich gegen Elastase gerichtet, was den Schutz der Lunge und Atemwege vor der proteolytischen Zerstörung durch Leukozyten-Elastase bewirkt.

Das Gen enthält mindestens zwei Enhancerelemente, eines am 5'-Ende, das vorwiegend die Basissekretion reguliert und eines am 3'-Ende, das auf eine Interleukin 6-Stimulierung anspricht. Bei Mutationen des 3'-Enhancers fehlender reaktiver Anstieg von AAT bei akute Phase-Reaktionen. Bisher mehr als 90 Mutanten des AAT-Gens beschrieben.

Nach dem Proteasen-Inhibitor (Pi)-Klassifikationssystem werden die elektrophoretisch schneller wandernden Varianten mit Buchstaben aus dem Anfangsteil des Alphabets, die langsam wandernden Varianten mit solchen aus dem zweiten Teil bezeichnet. PiZ ist somit die AAT-Variante mit der geringsten Wanderungsgeschwindigkeit, d. h. die am weitesten kathodenwärts gelegene Fraktion.

Bekannte Mutationen des AAT-Gens betreffen Aminosäuresubstitutionen, Deletionen von Gensegmenten, die gegebenenfalls die Transkription vollständig unterbinden können (Null-Varianten).

Allgemeines normales Allel: PiM

Klinisch relevante Defekte: Sie werden entsprechend ihrer Allel-Frequenzen in der Bevölkerung in häufige und seltene Defekte unterteilt. Häufige Defektvarianten sind Z (Glu³⁴² → Lys) und S (Glu²⁶⁴ → Val). Heterozygote PiZ-Merkmalträger sind mit 5 % in Nordwesteuropa vertreten. Bei homozygoten PiZZ-Individuen findet sich zwar eine normale Synthese des mutierten Proteins, es werden jedoch nur 15 % aus den Zellen sezerniert, 85 % verbleiben im endoplasmatischen Retikulum, polymerisieren zu Aggregaten und führen bei unvollständiger Degradation (Ungleichgewicht von Synthese und Degradation) zu Perjod-Acid-Schiff-Reaktion (PAS)-positiven Einschlusskörperchen und Schädigung der Zellen.

Erbgang Die Pi-Varianten werden kodominant vererbt.

Symptome Etwa 10 % der Neugeborenen mit dem Genotyp PiZZ zeigen einen Ikterus neonatorum prolongatus mit Übergang in Leberzirrhose. Nach dem 40. Lebensjahr entwickeln Träger des Genotyps PiZZ oder PiSS degenerative Lungenveränderungen mit



S-Allel

Ausprägung eines Emphysems. Häufige bronchiale Infekte und Nikotinexposition führen rasch zur Lungenobstruktion und Entwicklung eines Cor pulmonale.

G. Schlüter, H.-P. Seelig