



α_1 -Antitrypsin

Synonyma	α_1 -Proteinase-Inhibitor
Testparameter	α_1 -Antitrypsin (Serum) α_1 -Antitrypsin (Stuhl)
Material	<u>Serum</u> , 1 <u>mL</u> <u>Stuhl</u> , 5 g eines jeden Tages einer 3-Tage-Sammelperiode, <u>tiefgefroren</u> (-20 °C)
Referenzbereich	Serum 90 - 200 mg/dL Stuhl 0,015 - 0,32 mg/dL
Methode	<u>NEPH</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Siehe auch	<u>S-Allel</u> , <u>Z-Allel</u>
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Klinische Chemie und Toxikologie</u>

Indikationen Hereditärer α_1 -Antitrypsinmangel (häufigste hereditäre Erkrankung der weißen Bevölkerung), asymptotische Verwandte von Merkmalsträgern. Hepatopathien bei Neugeborenen, prolongierter Ikterus. Hepatomegalie mit Enzymerhöhungen, neonatale Cholestase, neonatale Hepatitis, frühkindliche Leberzirrhose, kryptogene Leberzirrhose bei Erwachsenen, Leberzellkarzinom, Lungenemphysem.

Erhöhte Werte Akute-Phase-Reaktion, maligne Tumoren.

Erniedrigte Werte α_1 -Antitrypsin-Mangel.

Pathophysiologie Der weit überwiegende Anteil des α_1 -Antitrypsin (M_r 46,7 kDa; Chromosom 14q32.1) entstammt den Hepatozyten. Weitere Bildungsstätten sind Monozyten, bronchoalveoläre Makrophagen und Epithelien. Die Halbwertszeit beträgt 5 Tage. α_1 -Antitrypsin gehört der Serpin-Superfamilie an und zeigt aufgrund seiner drei unterschiedlich glykosilierten Carbohydrat-Bindungsstellen eine erhebliche molekulare Heterogenität mit multiplen Banden bei der isoelektrischen Fokussierung (IEF). Das Molekül besitzt 9 α -Helices, 3 β -Faltblattstrukturen, eine mobile Schleife am reaktiven Zentrum (Met³⁵⁸ - Ser³⁵⁹). Die Proteaseinhibition (Pi) erfolgt durch eine 1 : 1 Komplexierung mit Serinproteasen (Neutrophilen-Elastase, -Proteinase 3) und bedingt eine Konformationsänderung mit Stabilisierung gegenüber Denaturierung. Die Mobilität der Schleife ermöglicht auch die Dimerisierung und Polymerisierung von AAT. Die Z-Variante von α_1 -Antitrypsin (normale Synthese bei blockierter Sekretion, d. h. die Transkription und Translation des mutierten Gens ist nicht gestört) führt zu einer Aggregation PAS-positiver Einschlusskörperchen aus polymerisierten AAT-Molekülen (siehe oben) in den Hepatozyten, dadurch erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Pi0 (Q0)-Variante (fehlende Synthese von AAT) zeigt keine Einschlusskörperchen, Merkmalsträger entwickeln auch keine Zirrhose.

Bei der Z-Variante erfolgt keine effiziente Umwandlung zu einer Translokationskomponente im endoplasmatischen Retikulum (ER). Nur 15 % erreichen den Golgi-Apparat und werden sezerniert. 85 % des synthetisierten Z-AAT verbleiben im ER und werden dort degradiert. Faktoren, die eine erhöhte Synthese auslösen (IL-6, Entzün-



α_1 -Antitrypsin

dungsreaktionen, AAT ist ein Akute-Phase-Protein) führen zu einem Ungleichgewicht von Synthese und Degradation und prädisponieren daher zur Leberzellschädigung. Die intrahepatische Polymerisation wird auch durch hydrophobe Gallensäuren (Lithocholsäure, 3 β -Hydroxy-5-Choleinoin-Säure) stimuliert. Eine exzessive Bildung dieser Säuren während der Fetalzeit fördert die Entwicklung einer neonatalen Hepatitis bei Z-AAT-Defizienz. Weitere Faktoren (Umwelteinflüsse, genetische Faktoren) sind zur Auslösung des Leberschadens bei AAT-Defizienz notwendig.

Homozygotes PiZZ stellt eine der häufigsten genetischen Ursachen kindlicher Lebererkrankungen dar. Es ist auch vergesellschaftet mit Leberschäden im Erwachsenenalter, hepatozellulärem Karzinom und der Entwicklung eines prämaternen Lungenemphysems. Da aber nur 15 % der PiZZ-Individuen eine Lebererkrankung entwickeln, kann die Proteinmutation nicht allein für die Pathogenese des Leberschadens verantwortlich sein; es werden daher noch weitere genetische Veränderungen für die Entwicklung des Leberschadens verantwortlich gemacht. Etwa 5 % der europäischen Bevölkerung sind heterozygote Träger des Phänotyps Z. Die Inzidenz des Phänotyps PiZZ liegt bei 1 : 1.600, die des häufigsten heterozygoten Phänotyps PiM bei 1 : 100. Individuen mit dem seltenen Phänotyp Pi Null-Null synthetisieren fast kein α_1 -Antitrypsin.

α_1 -Antitrypsin hemmt die Elastase neutrophiler Granulozyten und übt dadurch Schutzfunktionen, insbesondere in der Lunge, aus. Ein ausgeprägter α_1 -Antitrypsin-Mangel, wie er beim Phänotyp PiZZ zu beobachten ist, begünstigt die Entstehung von Lungenemphysemen. Der kritische Wert für die Pathogenese des Emphysems wird bei einer α_1 -Antitrypsin-Serumkonzentration von unter 35 % des Normwertes gesehen. Träger der Phänotypen PiM und PiS weisen, wenn sie Raucher sind, das gleiche Risiko auf, an einem Lungenemphysem zu erkranken, wie homozygote Träger des Phänotyps PiZZ.

Genetik

Die α_1 -Antitrypsin (AAT)-Gene werden autosomal kodominant vererbt. Gleiche Beteiligung beider Gene am Phänotyp. Das Gen enthält mindestens zwei Enhancelemente, 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 der Proteasen-Inhibitor (Pi)-Klassifikationssystem werden die elektrophoretisch schneller wandernden Varianten mit Buchstaben aus den Anfangsteil des Alphabets, die langsam wandernden Varianten mit solchen aus dem hinteren Teil des Alphabets 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. 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 %



α_1 -Antitrypsin

verbleiben im endoplasmatischen Retikulum, polymerisieren zu Aggregaten und führen bei unvollständiger Degradation (Ungleichgewicht von Synthese und Degradation) zu PAS-positiven Einschlusskörperchen und Schädigung der Zellen.

H.-P. Seelig