

## ***Kurzinformation***

### ***zur humangenetischen Untersuchung***

## **Autosomal dominant vererbter neurohypophysärer Diabetes insipidus (MIM ID #125700) infolge einer Mutation im AVP-Gen (MIM ID #192340)**

Der rare familiäre neurohypophysäre Diabetes insipidus (FNDI) wird durch eine Defizienz des antidiuretisch wirkenden neurohypophysären Hormons Arginin-Vasopressin (AVP) verursacht. Ursache sind autosomal dominante Mutationen des auf Chromosom 20p13 gelegenen, drei Exons umspannenden AVP-Gens. Dieses kodiert für das AVP-Preprohormon, das das Signalpeptid (Aminosäuren 1-19), das AVP-Nonapeptid (As 20-28), Neurophysin II (NPII; As 32-124) und das carboxyterminale Glykopeptid Copeptin (As 126-164) umfaßt.

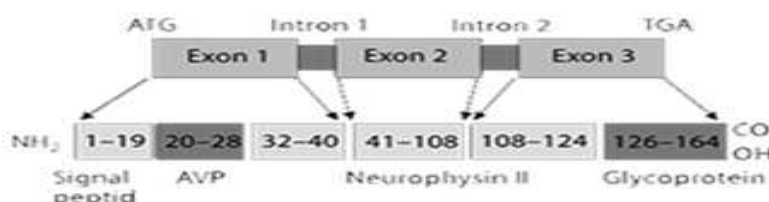


Abbildung aus: Hedrich et al. 2009. Horm. Res. 71: 111-119

Nach der Synthese des Preprohormons wird im endoplasmatischen Retikulum (ER) zunächst das Signalpeptid abgespalten. Es entsteht das AVP-Prohormon, das sich faltet und dimerisiert. Durch proteolytische Spaltung werden das aktive Hormon und Neurophysin II gebildet. Letzteres bindet an AVP und verhindert während des axonalen Transports zum Hypophysenhinterlappen im Tractus hypothalamicus die Degradation des Hormons. Das infolge eines erhöhten effektiven osmotischen Drucks oder einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens durch Exozytose in die Zirkulation freigesetzte AVP stimuliert die Vasopressin V2-Rezeptoren in den Sammelgefäßen der Niere und führt so zu einer Wasserretention durch die Insertion von Aquaporin-2-Wasserkanälen in die apikale Membran der Sammelgefäß-Hauptzellen.

Die genetischen Defekte (Aminosäuresubstitutionen, Stopkodon-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen) können das Signalpeptid, das Hormon selbst oder das Bindungsprotein Neurophysin II betreffen. Es wird angenommen, daß die Alterationen zu einer Akkumulation der fehlgefalteten Proteine im ER der Zelle führen. Dies wirkt neurotoxisch, und es kommt in der Folge zu einer progressiven Degeneration von magnozellulären Neuronen in den hypothalamischen paraventriculären und supraoptischen Nuklei. Dieser Pathomechanismus würde den progressiven Krankheitsverlauf erklären. Die Erkrankung wird meist erst im Laufe des ersten Lebensjahrzehnts manifest, während die Neugeborenenperiode oder auch die frühe Kindheit häufig unauffällig verläuft. Typische Symptome der fehlenden Konzentrationsfähigkeit des Urins sind ständiger Durst, Polydipsie, Polyurie, Nykturie und Bettnässen.

In den meisten Fällen ist der neurohypophysäre Diabetes insipidus jedoch erworben und Folge von Gehirnmißbildungen, Tumoren (z. B. Kraniopharyngiome, Gliome, Germinome, Teratome, Lymphome), Infektionen (CMV, Toxoplasmose, Enzephalitis, Meningitis, Guillan-Barré-Syndrom), Granulomen, Gefäßmißbildungen oder einer lymphozytären Neurohypophysitis. In seltenen Fällen kann der Diabetes insipidus auch Teil des Symptomenspektrums des Wolfram-Syndroms (DIDMOAD) sein, das außerdem durch einen Diabetes mellitus, eine Optikusatrophie, eine Taubheit, eine Hydronephrose und eine Blasenatonie charakterisiert ist.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe werden die drei Proteinkodierenden Exons des AVP-Gens auf Chromosom 20p13 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. zwei Wochen