

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

### **Paragangliom-/Phäochromozytom (PGL/PC)-Syndrom**

Der Succinat-Ubichinon-Oxireduktase-Komplex der Atmungskette besteht aus vier Proteinen. Die große (SDHC) und die kleine Untereinheit (SDHD) des Zytochrom b verankern die katalytischen Untereinheiten SDHA und SDHB in der inneren mitochondrialen Membran. Im Jahr 2009 wurde ein weiteres, vom mitochondrialen Gen SDH5/SDHAF2 kodiertes Protein identifiziert, das für die Bindung des Cofaktors Flavinadenindinukleotid (FAD) an die SDHA-Untereinheit (Flavinierung) und die Stabilisierung des SDH-Komplexes essentiell ist (Hao et al. 2009. Science 325: 1139-1142).

Autosomal dominant vererbte Defekte des Succinat-Ubichinon-Oxireduktase-Komplexes führen zur Entstehung gewöhnlich gutartiger, langsam wachsender Tumoren der parasympathischen, nicht-chromaffinen Ganglien insbesondere in der Kopf-Hals-Region. In etwa 10–50 % der Fälle wird ein familiär gehäuftes Auftreten häufig multipler Paragangliome beobachtet. Je nach der Lokalisation des Gendefektes unterscheidet man die Typen 1, 2, 3 und 4. Der Typ 1 wird verursacht durch eine Mutation im SDHD-Gen auf Chromosom 11q23, der Typ 2 durch einen Defekt des mitochondrialen SDH5-/SDHAF2-Gens. Der Typ 3 ist dagegen Folge einer Mutation im SDHC-Gen auf Chromosom 1q21, und der Typ 4 wird durch Mutationen im SDHB-Gen auf Chromosom 1p36.1-p35 hervorgerufen.

Der Erbgang ist bei den Typen 3 und 4 autosomal dominant mit inkompletter, altersabhängiger Penetranz. Beim Typ 1 und 2 wird dagegen ein Geschlecht bevorzugt, da die Erkrankung in den allermeisten Fällen durch die männlichen Nachkommen (egal, ob selbst betroffen oder nicht) weitervererbt wird. Bei einer maternalen Transmission sind die Kinder dagegen mit nur wenigen Ausnahmen gesund. Dies spricht für ein genomisches Imprinting, d.h. das autosomal dominante Gen wird während der Oogenese inaktiviert und die erste Generation ist deshalb nicht betroffen. Dabei scheint nach neueren Erkenntnissen (Baysal et al. 2000. Science 287: 848-851) die monoallele Expression möglicherweise auf die Karotisdrüse und andere paragangliäre Zellen beschränkt zu sein. Bei männlichen Nachkommen kann das inaktivierte Gen jedoch während der Spermatogenese reaktiviert werden, so daß in der zweiten Generation sowohl Jungen als auch Mädchen erkranken können.

Das Risiko der Kinder eines von einem familiären Paragangliom Typ 1 oder 2 betroffenen Mannes beträgt dementsprechend 50 %, das der Kinder einer betroffenen Mutter ist dagegen deutlich niedriger. Kinder der Söhne einer betroffenen Mutter haben ein Risiko von 25 %. Auch Enkel und Urenkel weiblicher Patienten weisen möglicherweise ein erhöhtes Risiko auf (van der Mey et al. 1989. Lancet 8675: 1291-1294). Bei einem Paragangliom Typ 3 oder 4 beträgt das Risiko der Kinder dagegen 50 % und zwar unabhängig davon, ob Vater oder Mutter Merkmalsträger ist.

Aus bislang unbekannter Ursache können Mutationen in den SDHB-, SDHC- und SDHD-Genen auch zur Entstehung von Phäochromozytomen prädisponieren. In einer im Mai 2002 publizierten Arbeit beschrieben Neumann et al. (N. Engl. J. Med. 346: 1459-1466) Keimbahn-Mutationen in 24 % der untersuchten Patienten mit nicht-syndromischen Phäochromozytomen und fehlender Familienanamnese. Von den 66 positiv getesteten Patienten wiesen 30 Mutationen im VHL-Gen, 13 im RET-Gen, 11 im SDHD-Gen (Paragangliom Typ 1) und 12 im SDHB-Gen (Paragangliom Typ 4) auf. Darüberhinaus ist mittlerweile ein Patient mit einem Phäochromozytom infolge einer Mutation im SDHC-Gen (Paragangliom Typ 3) beschrieben worden (Niemann et al. 2003. Hum. Genet. 113: 92-94).

Die Mutationsträger waren zum Zeitpunkt des Beginns der Symptome jünger und zudem durch das häufigere Auftreten multipler und extraadrenaler Phäochromozytome charakterisiert. Die extraadrenalen Phäochromozytome (allein oder in Kombination mit einem adrenalen Tumor) waren in 50, 36 und 17 % der Fälle auf Mutationen im SDHB-, SDHD- und VHL-Gen zurückzuführen. Alterationen des RET-Protoonkogens waren dagegen nicht nachweisbar. Im Verlauf entwickelten 26 der 66 Patienten (12 mit einer RET-, 10 mit einer VHL- und 4 mit einer SDHB- oder SDHD-Genmutation) einen weiteren Syndrom-assoziierten Tumor.

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

**Methode:** In einer Stufendiagnostik werden in Abhängigkeit von der Diagnose zunächst die vier Exons des SDHD-Gens (Paragangliom) oder die acht Exons des SDHB-Gens (Phäochromozytom) mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus genomischer DNA amplifiziert und sequenziert. Ist in diesen beiden Genen keine Mutation nachweisbar, werden anschließend auch die sechs Exons des SDHC-Gens und die vier Exons des SDH5-/SDHAF2-Gens analysiert. Läßt sich durch eine komplette Analyse aller vier Gene keine Mutation nachweisen, wird in einem vierten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons der SDHB-, SDHD- und SDHC-Gene bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen zu erfassen.

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