

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Multiple endokrine Neoplasien (MEN) Typ 2A und 2B
(MIM ID #171400 und #162300)
infolge einer Mutation im RET-Protoonkogen-Gen (MIM ID #164761)

Die multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2A und 2B (MEN 2A und MEN 2B) sowie das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC) sind mit einer geschätzten Prävalenz von 1:50.000 seltene, genetisch bedingte Krebserkrankungen mit autosomal dominantem Erbgang. Gemeinsam ist allen drei Erkrankungen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC):

- a) bei der MEN 2A ist das MTC mit einem meist beidseitigen Phäochromozytom und/oder mit einem primären Hyperparathyreoidismus infolge einer Hyperplasie oder eines Adenoms der Nebenschilddrüse assoziiert. Diese Form findet sich bei rund 80 % aller MEN-Familien. Bis zu 9 % der MEN 2A-Fälle können sporadisch auftreten, d. h. außer dem Patienten gibt es keine weiteren betroffenen Familienmitglieder.
- b) bei der MEN 2B (rund 5 % der MEN-Familien) ist der Phänotyp der MEN 2A mit Entwicklungsanomalien wie einem marfanoiden Habitus und multiplen mukokutanen Neuomen assoziiert. Ca. 50-60 % der MEN 2B-Fälle sind Folge de novo auftretender Mutationen.
- c) die Diagnose FMTC setzt dagegen voraus, daß mindestens zwei Individuen einer Familie von einem MTC betroffen sind (etwa 15 % der Fälle).

Heterozygotie für verschiedene Mutationen im *RET*-Protoonkogen auf Chromosom 10q11.2 ist die gemeinsame Ursache dieser drei Syndrome. Etwa 98 % der MEN 2A- und 70 % der FMTC-Patienten weisen eine Punktmutation in einem von fünf Codons für hochkonservierte Cysteine in der extrazellulären Domäne der Rezeptor-Tyrosinkinase auf. Cystein 634 wird von Exon 11 kodiert und ist in etwa 66 % der Fälle mutiert, während die Cysteine an den Positionen 609, 611, 618 und 620 in Exon 10 in rund 23 % der Patienten betroffen sind. Die MEN 2B-Patienten besitzen dagegen in mehr als 98 % der Fälle eine Punktmutation des Codon 918 in Exon 16, die zu der Substitution eines Methionins durch Threonin in der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne des Proteins führt. Durch den Nachweis der zugrundeliegenden Mutationen im *RET*-Protoonkogen lassen sich darüberhinaus frühzeitig Familienmitglieder identifizieren, die das Risiko tragen, an einer MEN zu erkranken.

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

Methode: DNA wird aus den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes isoliert. Anschließend werden in Abhängigkeit von der Diagnose und der Häufigkeit der Mutationen in einer Stufendiagnostik die Exons 10, 11 und 13 (MEN 2A), 14, 15 und 16 (MEN 2B) bzw. 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15 und 16 (FMTC) sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen
