

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

### **Autosomal dominanter MODY-Diabetes (Mutation im Glucokinase-/GCK-Gen (Typ 2), im "hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ "-/HNF1A-Gen (Typ 3) oder im "hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ "-/HNF1B-Gen (Typ 5))**

Eine Untergruppe des polygenen Diabetes mellitus Typ 2 ist der sogenannte "maturity-onset diabetes of the young" (MODY). Es handelt sich dabei um einen autosomal dominant vererbten, primär nicht-insulinabhängigen Diabetes, der typischerweise vor dem 25. Lebensjahr diagnostiziert wird. Allerdings wird auch der polygene Typ 2-Diabetes zunehmend bei Kindern und jungen Erwachsenen detektiert, so dass eine Abgrenzung allein auf Grund des Lebensalters schwierig ist, zumal Patienten mit einem MODY-Diabetes auch erst jenseits des 25. Lebensjahrs einen klinisch manifesten Diabetes entwickeln können. MODY-Patienten stammen jedoch typischerweise aus einer Mehrgenerationen-Familie von Diabetikern, da die Gendefekte eine relativ hohe Penetranz von 80-95 % haben. Sie sind in der Regel nicht übergewichtig und leiden nicht an einem sogenannten „Metabolischen Syndrom“, das durch eine Insulin-Resistenz, einen Hypertonus und eine Fettstoffwechselstörung charakterisiert ist. Unterschieden werden mittlerweile acht verschiedene Entitäten des MODY, die auf Mutationen in unterschiedlichen Genen zurückzuführen sind:

**MODY 1:** Hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 4 $\alpha$ -Gen (Chromosom 20)

**MODY 2:** Glucokinase (GCK)-Gen (Chromosom 7)

**MODY 3:** Hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 1 $\alpha$ -Gen (Chromosom 12)

**MODY 4:** Insulin promotor factor 1-Gen (Chromosom 13)

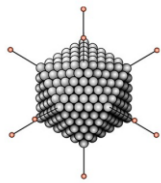
**MODY 5:** Hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 1 $\beta$ -Gen (Chromosom 17)

**MODY 6:** NEUROD1-Gen (Chromosom 2q)

**MODY 7:** KLF11-Gen (Chromosom 2p)

**MODY 8:** Carboxylester-Lipase (CEL)-Gen (Chromosom 9)

Etwa 1-5 % der Patienten mit einem Diabetes mellitus sollen an einer MODY-Form erkrankt sein. Umgekehrt lässt sich bei 15-20 % der Europäer und bei bis zu 90 % der Japaner mit der typischen Klinik eines MODY kein Gendefekt nachweisen, der für einen MODY Typ 1-6 verantwortlich ist. MODY Typ 2 und Typ 3 sind die prävalenten Subtypen und repräsentieren bei Kaukasiern mehr als 80 % aller MODY-Fälle. Der Typ 1 tritt deutlich seltener auf und die anderen Formen sind wahrscheinlich sehr rar. Der MODY Typ 2 ist nach dem Typ 3 die häufigste Unterform, vor allem bei Kindern mit einer milden Hyperglykämie sowie bei Frauen mit einem Gestationsdiabetes und einer positiven Familienanamnese. Er wird durch Mutationen im GCK-Gen verursacht, das für das Enzym Glucokinase kodiert. Dieses wandelt in der Beta-Zelle des Pankreas und in der Leberparenchymzelle beim Abbau der Glucose zu Lactat Glucose zu Glucose-6-Phosphat um. In der Leber spielt das Protein zudem eine wichtige Rolle bei der Speicherung von Glykogenen in der postprandialen Phase. Eine Einschränkung der Enzymaktivität infolge einer Mutation auf einem von zwei Allelen führt dementsprechend zu einer verminderten Glykogenspeicherung und gesteigerter Gluconeogenese in der Leber und zu einer verminderten Empfindlichkeit der Beta-Zellen gegenüber Glucose. Klinisch äußert sich dies als eine milde Hyperglykämie (Glucose im Serum etwa 120-145 mg/dl und pathologischer OGTT), die bereits zum Zeitpunkt der Geburt nachweisbar sein kann und durch eine Kohlenhydrat-kontrollierte Diät behandelt wird. Weniger als 50 % der Mutationsträger entwickeln einen manifesten Diabetes. Die Betroffenen sind dabei zumeist übergewichtig und älter. Nur etwa 2 % werden insulinpflichtig. Diabetes-assoziierte Komplikationen sind selten. Der sehr seltene komplette Verlust der Glucokinase-Aktivität führt dagegen bereits in der Neugeborenen-Periode zu einem permanenten neonatalen Diabetes mellitus (PNDM), der gewöhnlich mit Insulin behandelt werden muss. Der MODY Typ 3 ist mit rund 60 % die häufigste Unterform des MODY-Diabetes. Er beruht auf Mutationen im "hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 1 $\alpha$ "-Gen, das in vielen Geweben einschließlich des Pankreas, der Leber und der Niere exprimiert wird und für einen nukleären Transkriptionsfaktor kodiert. Dieser reguliert zusammen mit dem beim MODY Typ 1 mutierten "hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 4 $\alpha$ " in den Beta-Zellen des Pankreas die gewebsspezifische Expression des Proinsulins sowie von Proteinen, die am Glucosetransport, der Glykolyse und an mitochondrialen Stoffwechselprozessen beteiligt sind. In der Niere kontrolliert HNF1 $\alpha$  die Glucose-Reabsorption. Patienten mit einem MODY Typ 3 werden in der Regel später als beim Typ 2 symptomatisch und können initial nur leicht erhöhte Nüchtern-Blutzucker-Werte aufweisen. Im Unterschied zum Typ 2 kommt es jedoch zu einem starken Glucose-Anstieg nach Glucose-Belastung. Die Hyperglykämie verschlechtert sich im weiteren Verlauf, und die Patienten müssen mit oralen Antidiabetika oder (in etwa 30 bis 40 % der Fälle) mit Insulin behandelt werden. Ursache ist eine zunehmend eingeschränkte Beta-Zellfunktion mit einer progressiven Abnahme der Insulin-Sekretion. Als Option bieten sich initial Sulfonylharnstoff-Präparate an, die aufgrund ihrer



# MVZ Labor Prof. Blessing

Medizinisches Versorgungszentrum Singen GmbH

VIRCHOWSTRASSE 10c | 78224 SINGEN | TEL. 07731 995-60 | FAX 07731 982-6831 | [WWW.LABOR-BLESSING.DE](http://WWW.LABOR-BLESSING.DE)

LABORATORIUMSMEDIZIN, KLINISCHE CHEMIE, MIKROBIOLOGIE, VIROLOGIE, INFECTIONSEPIDEMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MOLEKULARBIOLOGIE, MOLEKULARE GENETIK, HUMANGENETIK UND STOFFWECHSELANALYTIK

insulinotropen Wirkung zu einer wirksamen Senkung der Glucose-Spiegel führen. Vaskuläre Komplikationen werden langfristig genauso häufig wie beim polygenen Typ 2- und Typ 1-Diabetes beobachtet. Die Störung der Glucose-Reabsorption in den Nierentubuli führt zu einer begleitenden Glucosurie. Der MODY Typ 5 ist Folge einer Mutation im "hepatic (oder hepatocyte) nuclear factor 1 $\beta$ "- (früher TCF2-) Gen, das wie das HNF1A-Gen für einen nukleären Transkriptionsfaktor kodiert. Beide Gene weisen im Bereich ihrer jeweiligen DNA-Bindungsdomäne eine mehr als 90%ige Sequenzhomologie auf, d.h. die von ihnen kodierten Proteine erkennen dieselbe DNA-Bindungsstelle. Sowohl die Homo- als auch die Heterodimere sollen eine transaktivierende Funktion besitzen. Dennoch müssen beide Transkriptionsfaktoren auch distinkte Funktionen im Stoffwechsel erfüllen, denn der Phänotyp der Patienten mit einem MODY Typ 3 und einem MODY Typ 5 divergiert erheblich. MODY 5-Patienten weisen ein wesentlich breiteres Spektrum von Organmanifestationen auf. Vor allem die Nieren, die Leber und das Genitale sind betroffen. Am häufigsten findet sich eine Koexistenz des Diabetes mit Nierenzysten. Diese Kombination wird auch als "renal cysts and diabetes" (RCAD)-Syndrom bezeichnet. Die Nieren sind von variabler Größe, wobei vergrößerte Nieren vor allem bei Kindern und hypoplastische Organe bei einigen Erwachsenen beobachtet werden. Auch unilaterale Agenesien und Ureter-Strikturen sind häufig. Darüber hinaus kann es zu einer Pankreas-Atrophie und Leberfunktionsstörungen kommen. Missbildungen der Genitale bis hin zur Vagina-Aplasie mit rudimentärem Uterus werden ebenfalls gehäuft beobachtet. Der Diabetes selbst manifestiert sich zumeist vor dem 40. Lebensjahr und lässt sich in einem Teil der Fälle mit einer Diät und sonst mit Insulin behandeln. Hauptproblem ist jedoch der chronisch progrediente Funktionsverlust der Nieren, der zu einer Niereninsuffizienz mit Proteinurie und letztlich zu einem Nierenversagen führen kann.

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

## Methode:

**MODY Typ 2:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden das Pankreas-spezifische Exon 1a sowie die Exons 2-10 des GCK-Gens auf Chromosom 7p15-p13 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Anschließend werden die PCR-Produkte sequenziert. Lässt sich durch diese Analysen keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen zu erfassen.

**MODY Typ 3:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die zehn Exons des HNF1A-Gens auf Chromosom 12q24.2 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Anschließend werden die PCR-Produkte sequenziert. Lässt sich durch diese Analysen keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen zu erfassen.

**MODY Typ 5:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die neun Exons des HNF1B-Gens auf Chromosom 17q12 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Anschließend werden die PCR-Produkte sequenziert. Lässt sich durch diese Analysen keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen zu erfassen.

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