



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

### **Monogen vererbte Fettleibigkeit infolge einer Mutation im MC4R-Gen**

Die mit einer erhöhten Komorbiditäts- und Mortalitätsrate einhergehende und zunehmend schon bei Kindern beobachtete Adipositas ist ein weltweit ständig größer werdendes Problem epidemischen Ausmaßes. Sie beruht hauptsächlich auf einer im Vergleich zum Kalorienverbrauch zu hohen Energieaufnahme. Dafür ist im Wesentlichen der Verzehr einer zu großen Menge energiereicher Nahrung bei gleichzeitig zu geringer Bewegung ("couch potato") verantwortlich. Dadurch kann es zur Entwicklung des Metabolischen Syndroms kommen, das durch abdominelle Fettleibigkeit, Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz charakterisiert ist. Allerdings sind die Menschen unterschiedlich anfällig, da sie durch viele verschiedene Genvarianten entweder insgesamt besser geschützt oder eher vulnerabel sind. Der Anteil der genetischen Faktoren an der Entstehung der Fettleibigkeit wird derzeit auf 40-70 % geschätzt. Man nimmt an, dass es sich um eine polygenetische Prädisposition handelt, bei der eine Vielzahl von Varianten jeweils für sich allein nur einen kleinen Einfluss auf die Entwicklung des Übergewichts haben. Mittels zweier Methoden, dem Kandidatengen-Ansatz und genomweiter Assoziationsstudien (GWAS), hat man in den letzten Jahren versucht, solche Suszeptibilitäts-Loci beim Menschen zu identifizieren. Darüber hinaus hat man Menschen untersucht, die an einer monogen vererbten Form extremer Fettsucht leiden. Dabei hat sich das hypothalamische Leptin-Melanocortin-System als besonders wichtig für die Energiebilanz des Menschen herauskristallisiert, denn eine Störung der daran beteiligten Stoffwechselwege führt zu besonders ausgeprägter Fettleibigkeit. Die Melanocortine ( $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH)) sind eine Familie von Peptiden, die in Neuronen des Gehirns durch die posttranskriptionelle Prozessierung von Proopiomelanocortin (POMC) entstehen. Sie regulieren die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch durch Bindung an bislang fünf bekannte Melanocortin-Rezeptoren. Darüber hinaus steuern sie die Melaninsynthese sowie die Melanozyten-Expansion und die Pigmentdispersion. Funktionsverlust-Mutationen im POMC-Gen sowie in dem für den  $\alpha$ -MSH bindenden, 332 Aminosäuren langen Melanocortin-Rezeptor 4 kodierenden MC4R-Gen führen zu einer hereditären Fettsucht. Darüber hinaus ist eine Defizienz der Prohormon-Convertase 1, die Prohormone wie POMC im Bereich basischer Aminosäuren spaltet, infolge von PC1-Gendefekten beschrieben.

Heterozygote Mutationen des MC4R-Gens wurden 1998 erstmals als Ursache einer autosomal kodominant vererbten Fettsucht identifiziert. Es handelt sich dabei ganz überwiegend um Aminosäure-Substitutionen sowie um kleine Insertionen und Deletionen. Dadurch reduziert sich die Menge des normalen Rezeptorproteins auf die Hälfte. Dies reicht jedoch nicht aus, um den normalen Phänotyp zu bewirken. Es kommt also zu einer Dominanz des mutierten Allels im haploiden („halben“) Zustand. Man spricht dementsprechend von einer Haploinsuffizienz als Ursache der Erkrankung. Die Prävalenz dieser Alterationen unter obesen Patienten wird mit 0,5 bis 6 % angegeben. Die Penetranz der Gendefekte ist geringer als 100%, da heterozygote Träger in der Literatur beschrieben sind, die keine Fettleibigkeit aufwiesen. Umgekehrt ließ sich ein klarer Dosis-Wirkungseffekt beobachten, da homozygote Träger derselben Mutation schwerer betroffen waren als Heterozygote.

Die heterozygoten MC4R-Mutationsträger zeichnen sich durch eine Hyperphagie aus, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie bei der Leptin- und Leptin-Rezeptor-Defizienz. Sie weisen eine erhöhte Fettmasse auf, sind größer als der Durchschnitt und besitzen höhere Nüchtern-Insulin-Spiegel. Interessanterweise bessern sich diese Symptome mit zunehmendem Alter, d.h. die Betroffenen haben ein weniger ausgeprägtes Hungergefühl und sind weniger hyperinsulinämisches. Die Adrenalin-Spiegel, die bei Individuen mit POMC- und PC1-Genmutationen erniedrigt sind, liegen im Normalbereich. Die Sexualentwicklung verläuft ungestört und die Fertilität ist unbeeinträchtigt, im Gegensatz zur Leptin-, Leptin-Rezeptor- und Prohormon-Convertase 1-Defizienz, die zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das einzige Exon des MC4R-Gens auf Chromosom 18q22 in vier überlappenden Teilen amplifiziert und sequenziert.

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