



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

### **Autosomal rezessiv oder dominant vererbte kombinierte partielle Hypophysenhormon-Defizienz infolge von Mutationen im POU1F1-Gen**

Die seltene kombinierte Hypophysenhormon-Defizienz ist charakterisiert durch die insuffiziente Produktion oder das Fehlen mindestens zweier Hypophysenhormone. Die Mehrzahl der sich im Säuglings- oder Kindesalter manifestierenden Fälle ist idiopathischer Natur. Nur in etwa 5-30 % ist eine familiäre Belastung offensichtlich. Die Ursache ist vielfach nicht eruierbar und vermutlich auf eine Kombination genetischer und Umweltfaktoren (Virusinfektionen, degenerative Veränderungen, Durchblutungsstörungen, Drogen- und Alkoholabusus der Mutter) zurückzuführen. Unterschieden werden zwei Formen der kombinierten Hypophysenhormon-Defizienz. In der syndromischen Form ist der Hormonmangel mit weiteren extrahypophysären Defekten vor allem des Auges (Hypoplasie des Nervus opticus) und des Vorderhirns, aber auch des Ohres (sensorineurale Schwerhörigkeit) assoziiert. Ursache ist in diesen Fällen ein Fehlen von Faktoren, die für die Ausbildung des Organs und die Aufrechterhaltung seiner Struktur und Funktion notwendig sind. Hierzu gehören zum Beispiel die Transkriptionsfaktoren HESX1, LHX3 und LHX4. Die nichtsyndromale Form wird dagegen in die kombinierten Hypophysenhormon-Defizienzen Typ 1 und 2 (CPHD1 und CPHD2) unterteilt. Die CPHD2 ist durch das Fehlen des luteinisierenden Hormons (LH), des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), des Wachstumshormons (GH), des Prolaktins (PRL) und des Schilddrüse-stimulierenden Hormons (TSH) bei in der Regel erhaltener ACTH-Produktion charakterisiert. Ursache sind autosomal rezessiv vererbte Defekte des PROP1-Gens, das auf Chromosom 5q35.3 lokalisiert ist. Bei der CPHD1 führen dagegen Mutationen des auf Chromosom 3p11.2 gelegenen POU1F1 ("POU domain, class 1, transcription factor 1")-Gens, das ursprünglich auch den Namen PIT1 ("pituitary-specific transcription factor") oder GHF1 ("growth hormone factor 1") trug, zu einer GH-, PRL und TSH-Defizienz, während die Synthese der Gonadotropine LH und FSH nicht beeinträchtigt ist. GH und PRL fehlen infolge des POU1F1-Mangels zumeist komplett. Infolge des Ausfalls der GH-Synthese kommt es zu einer starken Wachstumsretardierung. Die GH-Sekretion ist durch Gabe von GHRH nicht stimulierbar, und die PRL-Spiegel erreichen nach TRH-Stimulation nur subnormale Werte. Der Schweregrad der Hypothyreose variiert dagegen beträchtlich. Während einige Kinder bereits mit Zeichen des Kretinismus geboren werden, sind andere Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose euthyreot und entwickeln erst unter der GH-Substitution eine milde Hypothyreose. Der Hypophysenvorderlappen ist infolge einer verminderten Zellproliferation in Kombination mit einer gesteigerten Apoptose häufig hypoplastisch, kann aber auch von normaler Größe sein, während Hypophysenhinterlappen und -stiel normal groß sind. Ursache der fehlenden GH-, PRL- und TSH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens sind mit der Ausnahme einer Deletion des gesamten Genlokus Aminosäure-Austausche, Spleißstellen- und Stopkodon-Mutationen, die vor allem das carboxyterminale Ende des Proteins (Aminosäuren 135-274) betreffen, in der die beiden DNA-Bindungsregionen, die POU-spezifische und die POUHomeo-Domäne, lokalisiert sind. Die Häufigkeit, mit der POU1F1-Mutationen gefunden werden, wird für sporadische Fälle mit etwa 3-6 % und für familiäre Fälle mit rund 25 % angegeben. Der Erbgang der Erkrankung ist je nach Lokalisation der Mutation(en) im POU1F1-Gen autosomal rezessiv oder autosomal dominant, d. h. entweder Folge einer Homozygotie/zusammengesetzten Heterozygotie für einen oder zwei inaktivierende Gendefekte oder Folge einer Heterozygotie für eine einzige, dominant-negativ wirkende Mutation. Hierzu zählen beispielsweise die p.Pro24Leu- und die p.Arg271Trp-Substitution (Parks et al. 1999. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4362-4370). Letztere ist die häufigste POU1F1-Mutation, die bei einer ganzen Reihe von Patienten unterschiedlich ethnischer Herkunft detektiert wurde.

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

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus den kernhaltigen Zellen des Blutes isoliert. Anschließend werden die sechs Exons des POU1F1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und die PCR-Produkte sequenziert. Lässt sich dadurch keine Mutation detektieren, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl von fünf der sechs Exons bestimmt, um eine Deletion im Bereich des POU1F1-Genlokus zu detektieren.

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