



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

### **Autosomal dominant und rezessiv vererbter nephrogener Diabetes insipidus Typ II**

Der kongenitale nephrogene Diabetes insipidus (NDI) ist Folge einer Unfähigkeit der Nieren, auf eine Ausschüttung des Hormons Vasopressin (auch als antidiuretisches Hormon (ADH) oder Arginin-Vasopressin (AVP) bekannt) mit einer gesteigerten Reabsorption von Wasser in den Sammelgefäßen zu reagieren. Etwa 90 % der Patienten sind männlichen Geschlechts. Sie leiden an einer X-chromosomal rezessiv vererbten Form der Erkrankung (NDI Typ I), die durch einen Defekt des Vasopressin V2-Rezeptors verursacht ist. Die restlichen 10 % sind von einer autosomal dominanten oder rezessiven Form der Erkrankung betroffen (NDI Typ II), die auf Mutationen im Aquaporin-2-Wasserkanal (AQP2)-Gen auf Chromosom 12q13 zurückzuführen ist.

Das AQP2-Gen besteht aus vier Exons und drei Introns und kodiert für ein 271 Aminosäuren langes Polypeptid, das drei extrazelluläre, vier zytoplasmatische und sechs Transmembran-Domänen enthält (A). Aquaporin-2 gehört zu einer Familie von Transmembran-Kanal-Proteinen und ist wie sein nächster Verwandter, Aquaporin-1 (B), ein Homotetramer, das vier unabhängige Wasserkanäle bildet. Ursache des nephrogenen Diabetes insipidus Typ II sind Aminosäure-Substitutionen, kleine Deletionen, Stopkodon-Mutationen und Alterationen der Spleißstellen. Dabei führen die autosomal rezessiv vererbten Defekte zu einer Retention des mutierten Proteins im endoplasmatischen Retikulum, während die autosomal dominant vererbten Mutationen den Carboxy-Terminus des Proteins betreffen und in einer basolateralen statt apikalen Lokalisation des Proteins in den Sammelgefäß-Hauptzellen resultieren. Dies soll Folge des Verlusts von Erkennungssequenzen sein, die für die Sortierung und den korrekten Transport des Proteins zur Plasmamembran notwendig sind. Normalerweise bindet Vasopressin/ADH an den basolateralen Vasopressin V2-Rezeptor. Dadurch wird die Adenylatcyclase aktiviert, was zur vermehrten Produktion von cAMP und zu einer Stimulation der Protein-Kinase A führt, die das Serin256 in der carboxyterminalen Region des Aquaporin-2 phosphoryliert. Folge ist eine Translokation und Insertion von Aquaporin-2-Wasserkanälen in die apikale Membran der Sammelgefäß-Hauptzellen. Unter AVP Einfluss wird zunächst kurzfristig vermehrt Aquaporin-2 von intrazellulären Vesikeln zur Plasmamembran transportiert, während es längerfristig zu einer vermehrten Synthese des Proteins kommt, einmal durch die Bindung von cAMP an ein cAMP-responsives Element (CRE) im Promotor des AQP2-Gens und andererseits durch die Steigerung der Hyperisotonie im Nierenmark.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe werden die vier Proteinkodierenden Exons des AQP2-Gens auf Chromosom 12q13 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

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