



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

### **Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1**

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 ist ein autosomal dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom mit einer geschätzten Prävalenz von 1:10.000 bis 1:100.000, das durch eine Vielzahl unterschiedlicher Kombinationen mehr als 20 verschiedener endokriner und nicht-endokriner Tumore charakterisiert ist. Eine praktikable Definition einer MEN 1 ist der Nachweis zweier typischer MEN 1-assoziiierter Tumore (d.h.: Nebenschilddrüsen-Adenome, endokrin aktive entero-pankreatische Tumore, Hypophysen-Tumore) bei einem Patienten. Eine familiäre MEN 1 liegt vor, wenn ein MEN 1-Patient einen Verwandten ersten Grades hat, der an einem dieser drei Tumore leidet (Brandi et al. 2001. J. Clin. Endocrin. Metab. 86: 5658-5671). Angiofibrome, Kollagenome und Lipome werden ebenfalls häufig im Rahmen einer MEN 1 beobachtet, Carcinome des Darms, der Lunge und der Schilddrüse, Nebennieren-Adenome, Ependymome des Rückenmarks und Phäochromozytome dagegen selten.

Initiales Symptom ist in etwa der Hälfte der Fälle ein bereits im Alter von 20-25 Jahren, also etwa 30 Jahre früher als beim sporadischen Nebenschilddrüsen-Adenom auftretender Hyperparathyreoidismus (HPT). Umgekehrt ist eine MEN 1 nur in 2-4 % Ursache eines primären HPT. Gastrointestinale Tumore finden sich in etwa einem Drittel der Fälle als Erstmanifestation, Hypophysen-Tumore dagegen in weniger als 20 %. Ursache der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 sind Mutationen im MEN1-Tumorsuppressor-Gen auf Chromosom 11q13. Die betroffenen Patienten besitzen infolge einer erbten oder neu aufgetretenen Keimbahnmutation eine defekte Kopie dieses Gens. Die zweite, normale Kopie wird durch eine erworbene (somatische) Mutation inaktiviert und als Folge entsteht eine Tumorzelle. Dieses zweite Ereignis muss sehr häufig sein, denn die Penetranz der Erkrankung ist sehr hoch. Je nach Studie sind zwischen 82 und 94 % der MEN 1-Patienten im Alter von 50 Jahren (zumeist an einem HPT) erkrankt. Eine Beziehung zwischen Genotyp (Mutation) und Phänotyp (Art des Tumors) besteht jedoch nicht.

Entsprechend den Konsensus-Richtlinien (Brandi et al. 2001. J. Clin. Endocrin. Metab. 86: 5658-5671) sollte das MEN1-Gen bei allen Patienten untersucht werden, die die Kriterien einer sporadischen oder familiären MEN 1 erfüllen. Darüber hinaus sollten alle Patienten mit zwei oder mehr MEN 1-assoziierten Tumoren, mit multiplen Nebenschilddrüsen-Tumoren und einem Alter unter 30 Jahren, mit einem Gastrinom oder multiplen Inselzell-Tumoren oder mit familiär gehäuftem isoliertem HPT getestet werden.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA aus den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes werden die zehn Exons des MEN1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und anschließend sequenziert. Lässt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl von neun der zehn Exons des MEN1-Gens bestimmt, um auch größere Deletionen zu erfassen.

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