

**Molekulargenetische Diagnostik**  
bei  
**Pseudohypoparathyreoidismus Typ IA (PHP IA) oder**  
**Albright hereditärer Osteodystrophie (AHO)**  
**Mutationen des GNAS1-Gens (MIM 139320)**

**Indikationen:**

- Sicherung der Diagnose bei klinischer oder biochemischer Symptomatik von PHP Ia, AHO oder POH

**Pathophysiologie und klinische Bedeutung**

Der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP IA) und die Albright hereditäre Osteodystrophie (AHO) beruhen auf heterozygoten inaktivierenden Mutationen im GNAS1 Gen, das für die Alpha-Untereinheit (Gs alpha) des heterotrimeren G-Proteins Gs codiert. Gs alpha ist an der Vermittlung extrazellulärer Signale über Hormonrezeptoren beteiligt, die über eine Aktivierung der Adenylatzyklase und damit über einen Anstieg des intrazellulären Gehaltes an cAMP weitergeleitet werden. Dieser Mechanismus der Signaltransduktion findet sich bei einer Reihe von Hormonrezeptoren, so z. B. bei den Rezeptoren für Parathormon (PTH), TSH, Glucagon, ACTH, Vasopressin und Gonadotropine.

Die Symptome der AHO sind vielfältig, es werden Kleinwuchs, Brachydaktylie, Adipositas, rundes Gesicht, subkutane Verkalkungen und geistige Retardierung beobachtet. Beim Krankheitsbild des PHP IA kommt eine Resistenz gegenüber PTH, TSH und Gonadotropinen hinzu, wobei die PTH-Resistenz im proximalen Tubulus der Niere mit Hypokalziämie und Hyperphosphatämie klinisch am auffälligsten ist.

AHO (das alleinige Auftreten des AHO-Phänotyps ohne Hormonresistenz wird auch als Pseudopseudohypoparathyreoidismus oder PPHP bezeichnet) und PHP IA treten familiär gehäuft auf und es finden sich beide Krankheitsbilder in derselben Familie. AHO und PHP IA folgen einem autosomal dominanten Erbgang, die Ausprägung als PPHP oder PHP IA hängt jedoch davon ab, ob das mutierte Allel vom Vater oder von der Mutter geerbt wurde. Wird das mutierte Allel von der Mutter geerbt, so prägt sich das Krankheitsbild des PHP IA aus, der PPHP-Phänotyp findet sich bei Patienten, die das mutierte Allel vom Vater geerbt haben. Dieser unterschiedlichen phänotypischen Ausprägung derselben inaktivierenden Gs alpha Mutation in einer Familie liegt nach heutigem Kenntnisstand das Phänomen des "genomic imprinting" zugrunde. "Genomic imprinting" bedeutet, daß gewebespezifisch nur jeweils eines der beiden Allele eines Gens exprimiert wird, das zweite wird zu einem frühen Zeitpunkt in der Embryonalentwicklung stillgelegt. Gs alpha wird in vielen Geweben von beiden Allelen exprimiert, im proximalen Tubulus der Niere jedoch nur vom mütterlichen Allel. In den meisten Geweben wird daher bei Vorliegen einer inaktivierenden Mutation die Restaktivität auf 50 % reduziert, unabhängig davon, welches Allel die Mutation trägt. Im proximalen Tubulus der Niere, einem der wesentlichen Zielgewebe von PTH, wird die Aktivität von Gs alpha dagegen unbeeinträchtigt sein, wenn das väterliche Allel die Mutation aufweist, da dieses hier nicht exprimiert wird. Ist jedoch das mütterliche Allel von der Mutation betroffen, so geht die Gs alpha-Aktivität in diesem Gewebe vollständig verloren, wodurch sich auch die PTH-Resistenz der Patienten mit PHP IA erklärt.

Ein anderes Krankheitsbild, das durch verminderte Gs alpha-Aktivität und isolierte PTH-Resistenz der Niere ohne andere Hormonresistenzen oder Symptome von AHO beschrieben wird, ist der Pseudohy-

poparathyreoidismus Typ IB (PHP IB). Da in anderen Geweben normale Gs alpha-Aktivitäten gemessen werden können, liegt diesem Phänotyp wohl keine Mutation im GNAS1 Gen zugrunde, sondern er beruht vermutlich auf einem Defekt des "genomic imprinting", der ein oberhalb der codierenden Region von Gs alpha gelegenes, nicht translatiertes Exon betrifft und zur Inaktivierung auch des mütterlichen Allels des GNAS1 Gens in der Niere führt. In einem Einzelfall wurde aber auch bei PHP IB eine Mutation in der carboxy-terminalen Region von Gs alpha nachgewiesen, die spezifisch die Interaktion mit dem PTH-Rezeptor, nicht aber mit anderen Hormonrezeptoren hemmt.

Inaktivierende Mutationen im GNAS1 Gen können auch zur phänotypischen Ausprägung der "progressive osseous heteroplasia" (POH) führen. Dieses Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch fortschreitende Neubildung von Knochengewebe in der Haut und im Fettgewebe und in der Folge durch Wachstumsstörungen, es fehlen jedoch die charakteristischen Symptome der AHO sowie die Hormonresistenz. POH tritt nur bei Vererbung des mutierten Allels durch den Vater auf. In den betroffenen Familien führt eine mütterliche Vererbung zu AHO, nicht aber zu PHP IA. Bislang ist nicht geklärt, weshalb eine inaktivierende Mutation in Gs alpha in manchen Familien zu PPHP bzw. PHP IA und in anderen zu POH bzw. AHO führt.

Aktivierende Mutationen im GNAS1-Gen führen zum Krankheitsbild des McCune-Albright-Syndrom (MAS, MIM 174800), das durch fibröse Knochendysplasien, hyperpigmentierte Hautläsionen und vorzeitige Pubertät charakterisiert ist. Hinzukommen können außerdem Überfunktionen von Schilddrüse, Nebenniere oder Hypophyse. In allen bisher beschriebenen Fällen tritt das MAS sporadisch auf und wird nicht an die nachfolgende Generation vererbt. Ursache sind postzygotische Mutationen der Codons 201 oder 227, die zu einem somatischen Mosaik führen. Die Mutationen sind in der Regel nur im pathologisch veränderten Gewebe nachweisbar, seltener auch in nicht betroffenen Geweben. Der Zeitpunkt der Mutation während der Embryonalentwicklung scheint die phänotypische Ausprägung der Symptomatik zu beeinflussen. Aktivierende Mutationen im GNAS1-Gen als Keimbahnmutationen wurden bisher nicht beobachtet, es wird daher vermutet, daß solche Mutationen sich letal auswirken.

Das GNAS1 Gen des Menschen besteht aus 13 Exons, es ist auf Chromosom 20q13 lokalisiert. Mutationen werden in nahezu allen Exons gefunden, mit Ausnahme von Exon 3. Alle Typen von Mutationen konnten nachgewiesen werden, also kleine Insertionen oder Deletionen, außerdem Punktmutationen, die zum Austausch einzelner Aminosäuren führen. Seltener sind Mutationen, die ein verändertes Splicing der RNA zur Folge haben.

#### **Methode:**

DNA-Extraktion, PCR; Sequenzierung aller 13 Exons des GNAS1 Gens (die ersten sechs und die letzten drei Codons des Exons 1 des GNAS1 Gens können aus technischen Gründen nicht sequenziert werden).

#### **Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 6 – 8 Wochen

#### **Literatur**

Weinstein L S et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein  $\alpha$ -subunit mutations and the role of genomic imprinting (2001) Endocrine Reviews 22: 675-705

Lania A et al. G protein mutations in endocrine diseases (2001) European Journal of Endocrinology 145: 543-559

Hayward B E et al. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95: 15475-15480

Aldred M A and Trembath R C Activating and inactivating mutations in the human GNAS1 gene (2000) Human Mutation 16: 183-189

Liu J et al. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1B (2000) J Clin Invest 106: 1167-1174

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern.

**Stand 02/2005**