

Molekulargenetische Diagnostik bei Adipositas

Mutationen im Gen für den Melanocortin-4 Rezeptor (MC4R, MIM 155541)

Indikationen:

- Adipositas mit kontinuierlicher starker Gewichtszunahme (durch Diät kaum zu beeinflussen)
frühkindliche Hyperphagie
- BMI > alters- und geschlechtsspezifischer BMI + 3SD

Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Adipositas entwickelt sich häufig im Zusammenspiel aus genetischer Disposition und Einflüssen der Umwelt. Familienanalysen deuten auf einen genetisch bedingten Anteil von bis zu 70% hin.

Schwere Adipositas kann durch genetische Defekte in verschiedenen Genen hervorgerufen werden, die am Melanocortin-Stoffwechsel beteiligt sind.

In einzelnen Familien wurden Mutationen im Leptingen, im Leptin-Rezeptor-Gen, dem Prohormon Convertase-1 Gen und dem Proopiomelanocortin (POMC) beschrieben. Diese Adipositasformen sind aber sehr selten, assoziiert mit multiplen endokrinen Erkrankungen und werden autosomal rezessiv vererbt.

Die häufigste bisher bekannte monogenetische Ursache für schwere Adipositas sind Mutationen im Melanocortin-4 Rezeptor-Gen (MC4R). Das Gen für den MC4R ist auf dem Chromosom 18 (18q21.3) lokalisiert. Der Melanocortin-4 Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter 7-Transmembranrezeptor, der im Gehirn exprimiert wird. Ihm wird eine zentrale Rolle in der Regulation von Nahrungsaufnahme und Nahrungsverwertung zugeschrieben. Mutationen im MC-4-Rezeptorgen können zu schwerer Adipositas führen, deren Ausprägung in den meisten Fällen einem autosomal dominanten Vererbungsmuster folgt. Die Häufigkeit von MC4R-Mutationen wird nach der bisher vorliegenden Literatur auf ca. 2-5% der Patienten mit schwerer Adipositas geschätzt.

Methode:

DNA-Extraktion, PCR; vollständige Sequenzierung des Gens für den MC4-Rezeptor

Untersuchungsmaterial:

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: ca. 4 Wochen

Literatur

Farooqi IS Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency (2000) J Clin Invest 106: 271-279

Dubern B et al. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte stimulating hormone genes in severely obese children (2001) J Pediatr 139: 204-209

Vaisse C et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity (2000) J Clin Invest 106: 253-262

Farooqi IS et al. (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med 348: 1085-1095

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