

## **Molekulargenetische Diagnostik**

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

#### **Mutationen des MEN-1-Gens (MIM 131100)**

##### **Indikationen:**

- Sicherung der Diagnose multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1) bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sowie Hypophysentumoren oder Pankreastumoren
- Familienuntersuchungen bei nachgewiesenem Indexfall
- Patienten mit persistierender Hyperkalzämie nach Nebenschilddrüsenoperation oder bei multiplen Adenomen oder Hyperplasien

##### **Pathophysiologie und klinische Bedeutung**

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1) ist eine pluriglanduläre Erkrankung, bei der in verschiedenen endokrinen Drüsen Tumore auftreten. Die Neoplasien treten in der Nebenschilddrüse, den neuroendokrinen Zellen des Pankreas und Duodenums sowie der Hypophyse auf. Die MEN-1 wird autosomal dominant vererbt, der genetische Marker (Mutationen im MEN-1-Gen) ist bekannt und erlaubt eine Frühdiagnose.

Die Klinik der MEN-1 wird durch das Tumorwachstum und die endokrine Aktivität des Tumors bestimmt. Leittumor ist die Nebenschilddrüsenneoplasie (Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen oder multiple Adenome) mit Entwicklung eines primären Hyperparathyreoidismus. Rezidiv oder Persistenz eines primären Hyperparathyreoidismus nach erfolgreicher Nebenschilddrüsenoperation lassen an ein MEN-1 Syndrom denken (1-3% des primären Hyperparathyreoidismus). Tritt zusätzlich ein Prolaktinom oder eine Akromegalie und/oder ein Insulinom oder Gastrinom hinzu, ist die Diagnose fast klinisch zu sichern, insbesondere wenn ein familiäres Auftreten vorliegt. Darüber hinaus können Karzinoide, Nebennierenrindentumore (z.T. endokrin inaktiv) sowie Lipome der Haut hinzutreten. Die Tumore entwickeln sich im Laufe des Lebens beginnend im frühen Erwachsenenalter. Lebenslimitierend sind die häufig malignen Gastrinome. Die Inzidenz der MEN-1 wird auf 1:65.000 geschätzt.

Ursache der MEN-1 ist eine Mutation im MEN-1-Gen auf dem langen Arm des Chromosom 11 (11q3). Dieses Gen enthält 10 Exons und codiert für ein Protein mit 610 Aminosäuren. Es handelt sich um ein Zellkernprotein mit Tumorsuppressor Funktion, das bei der Regulation des Zellzyklus als Interaktionspartner des AP1 Transkriptionsfaktors JunD eine wichtige Rolle spielt. Ausfall der Funktion führt zur unkontrollierten Proliferation der betroffenen Zelle. Diese Zellen weisen neben der vererbten Keimbahnmutation auf dem einen Allel ("first hit") auf dem anderen Allel eine somatische Deletion im Bereich des Menin-Gens auf ("second hit", loss of heterozygosity). Keimbahn- und somatische Mutation zusammen führen zum totalen Verlust der Funktion von Menin als Tumorsuppressor in dieser Zelle und damit zum klonalen Wachstum.

Es wurden bisher über 250 verschiedene heterozygote Mutationen in den Exons 2 bis 10 sowie den angrenzenden Introns beschrieben, die zur fehlerhaften Synthese der mRNA bzw.

des Menin-Proteins führen. Hot spots für Mutationen haben sich bisher nicht gezeigt, deshalb ist eine komplette Sequenzierung der kodierenden Region des MEN-1-Gens notwendig. In 80 bis 90% der MEN-1 Familien fanden sich Mutationen im MEN-1-Gen. Bei Nachweis einer Mutation bei einem Index-Patienten einer MEN-1 Familie lässt sich eine gezielte Untersuchung nach dieser bekannten Mutation bei den übrigen Familienmitgliedern durchführen.

Bei Verdacht auf MEN-1 auf Grund klinischer oder biochemischer Untersuchungen lässt sich die Diagnose durch Nachweis der Menin-Mutation beim Indexpatienten sichern. Durch eine Familienuntersuchung lässt sich frühzeitig, vor klinischer Manifestation, eine Genträgerschaft bzw. eine Nicht-Genträgerschaft nachweisen. Die umfangreiche biochemische Diagnostik kann sich auf die Genträger konzentrieren, Nicht-Genträger können aus der weiteren Überwachung entlassen werden.

**Methode:**

DNA-Extraktion, PCR-Reaktion, vollständige Sequenzierung der Exons 2 - 10 des MEN- 1-Gens  
Komplette Deletionen sowie partielle Deletionen des Menin-Gens werden mit dem MLPA-Kit (MRC-Holland) untersucht.

**Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 4 - 6 Wochen

**Literatur**

Pannett A A J and Thakker R V Multiple endocrine neoplasia type 1 (1999) Endocrine-Related Cancer 6:449-473

Brandi ML et al. Consensus - Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 (2001) J Clin Endocrinol Metab 86:: 5658-5671

**Stand 02/2005**