

Isolierte Gonadotropin-Releasing Hormon Defizienz Kallmann Syndrom

Krankheitsbild

Der isolierte Mangel an Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) (IGD) ist durch unangemessen niedrige Serumkonzentrationen der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) in Gegenwart von niedrigen zirkulierenden Konzentrationen von Sexualsteroiden gekennzeichnet. Dieser hypogonadotrope Hypogonadismus führt zur Verzögerung oder zum Ausbleiben der Pubertät. 40% der betroffenen Patienten haben einen normalen Geruchssinn (Normosmie), während 60% eine gestörte Geruchswahrnehmung (Hyposmie oder Anosmie) aufweisen (Kallmann-Syndrom). Beim Kallmann-Syndrom ist der Geruchssinn entweder vermindert (Hyposmie) oder völlig abwesend (Anosmie). GnRH wird in Neuronen des Hypothalamus gebildet und das Pfortadersystem der Hypophyse abgegeben. Die GnRH Neuronen entwickeln sich sowohl aus der embryonalen nasalen Placode als auch aus der Neuralleiste. Die Vorläuferzellen aus der Neuralleiste wandern in das embryonale Nasalgewebe, vereinen sich mit den dort entstandenen Vorläuferzellen, um entlang olfaktorischer Axone in die Region des Hypothalamus im Gehirn zu wandern. An der Reifung und Migration von GnRH Neuronen und olfaktorischen Neuronen sind überlappende Regulationsmechanismen beteiligt, so dass es nicht verwunderlich ist, dass IGD mit Anosmie einhergehen kann. Viele Menschen mit dem Kallmann-Syndrom sind sich nicht bewusst, dass sie keine Gerüche erkennen können, bis die Beeinträchtigung durch Tests entdeckt wurde. Männer, die mit hypogonadotropem Hypogonadismus geboren werden, haben oft einen ungewöhnlich kleinen Penis (Mikropenis) und Hodenhochstand (Kryptorchismus). In der Pubertät entwickeln die meisten Betroffenen keine sekundären Geschlechtsmerkmale, wie das Wachstum der Gesichtsbehaarung und die Vertiefung der Stimme bei Männern, der Beginn der monatlichen Perioden (Menstruation) und der Brustentwicklung bei Frauen und der Wachstumsschub bei beiden Geschlechtern bleibt aus. Ohne Behandlung können die meisten betroffenen Männer und Frauen keine biologischen Kinder haben (unfruchtbar). Das Kallmann-Syndrom kann eine Vielzahl von zusätzlichen Anzeichen und Symptomen hervorbringen. Dazu gehören das Versagen einer Niere (unilaterale Nierenagenesie), Abnormitäten von Knochen in den Fingern oder Zehen, eine Lippenspalte mit oder ohne Öffnung im Gaumen (Gaumenspalte), anormale Augenbewegungen, Hörverlust und Anomalien der Zahnentwicklung. Einige betroffene Personen haben eine Störung namens bimanuelle Synkinese, bei der die Bewegungen einer Hand von der anderen Hand gespiegelt werden. Dadurch kann es schwierig sein, Aufgaben zu erledigen, bei denen die Hände sich getrennt bewegen müssen, wie zum Beispiel das Spielen eines Musikinstruments.

Häufigkeit

Kallmann-Syndrom tritt häufiger bei Männern als bei Frauen, mit einer geschätzten Prävalenz von 1 zu 30.000 bei Männern und 1 zu 120.000 bei Frauen.

Genetische Veränderungen

Veränderungen in mehr als 20 Genen wurden mit dem Kallmann-Syndrom in Verbindung gebracht. Zu den häufigsten Ursachen der Erkrankung gehören Mutationen in den Genen **KAL1**, **FGFR1**, **PROK2**, **PROKR2**, **CHD7**, **FGF8**, **GNRH1**, **GNRHR**, **KISS1**, **KISS1R**, **TAC3** und **TAC3R** Gen. Diese Gene werden als Core-Gene bezeichnet. In einigen Fällen haben betroffene Individuen Mutationen in mehr als einem dieser Gene. Darüber hinaus haben Forscher Mutationen in anderen Genen identifiziert, die zur Entwicklung und zu den Merkmalen des Kallmann-Syndroms beitragen können, aber wahrscheinlich nicht die Krankheit selbst verursachen. Die mit dem Kallmann-

Syndrom assoziierten Gene spielen vor der Geburt eine Rolle in der Entwicklung bestimmter Bereiche des Gehirns. Obwohl einige ihrer spezifischen Funktionen unklar sind, scheinen diese Gene an der Bildung und Bewegung (Migration) einer Gruppe von Nervenzellen beteiligt zu sein, die darauf spezialisiert sind, den Geruchssinn (olfaktorische Neuronen) zu ermöglichen. Diese Nervenzellen entstehen in der sich entwickelnden Nase und migrieren dann zusammen zu einer Struktur in der Vorderseite des Gehirns, die Riechkolben genannt wird, die kritisch für die Wahrnehmung von Gerüchen ist. Studien deuten darauf hin, dass die mit dem Kallmann-Syndrom assoziierten Gene auch an der Migration von Neuronen beteiligt sind, die ein Hormon namens Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) produzieren. Wie die olfaktorischen Neuronen wandern GnRH-produzierende Neuronen von der sich entwickelnden Nase zur Vorderseite des Gehirns. GnRH steuert die Produktion mehrerer Hormone, die die sexuelle Entwicklung vor der Geburt und während der Pubertät steuern. Diese Hormone sind wichtig für die normale Funktion der Eierstöcke bei Frauen und Hoden bei Männern. Studien deuten darauf hin, dass Mutationen in Genen, die mit dem Kallmann-Syndrom assoziiert sind, die Migration von Geruchsnervenzellen und GnRH-produzierenden Nervenzellen im sich entwickelnden Gehirn stören. Wenn Riechnervenzellen nicht bis zum Riechkolben reichen, wird der Geruchssinn beeinträchtigt oder fehlt. Eine Fehlplatzierung von GnRH-produzierenden Neuronen im Gehirn verhindert die Produktion anderer Sexualhormone, die die normale sexuelle Entwicklung stören und die charakteristischen Merkmale des hypogonadotropen Hypogonadismus verursachen. Es ist unklar, wie Genmutationen zu den anderen Symptomen führen, die beim Kallmann-Syndrom auftreten können. Da die Merkmale dieses Zustandes unter den Individuen variieren, tragen wahrscheinlich zusätzliche genetische und Umweltfaktoren zu dieser Krankheit bei. Zusammengefasst machen Mutationen in bekannten Genen etwa 30 Prozent aller Fälle des Kallmann-Syndroms aus. In Fällen ohne eine Mutation in einem der identifizierten Gene ist die Ursache der Erkrankung unbekannt. Forscher suchen nach zusätzlichen genetischen Veränderungen, die diese Störung verursachen können.

Vererbung

Core-Gene für Kallmann-Syndrom (KS) und isolierter Gonadotropin-Releasing Hormon Mangel (IGD)

Gene	Vererbung	Anteil der Gene an der IGD bzw. dem Kallmann-Syndrom (KS)	Anteil nachweisbarer pathogener Varianten durch die Methoden	
			Sequenzanalyse Einzel oder NGS-Sequenzierung	Genspezifische Deletionsanalyse (MLPA)
KAL1	X chromosomal	5-10% (KS)	>88-99%	≤12%
CHD7	Autosomal dominant	5-10% (KS, IGD)	~100%	keine
FGFR1	Autosomal dominant	10% (KS, IGD)	>90% ⁷	selten
GNRHR	Autosomal dominant	5-10% (IGD)	~100%	selten
GNRH1	Autosomal rezessiv	5-10% (IGD)	~99%	selten
TACR3	Autosomal dominant	~5% (IGD)	~100%	keine
PROKR2	Autosomal dominant	~5% (KS, IGD)	~100%	keine
PROK2	Autosomal rezessiv	<2% (KS, IGD)	~100%	Keine
FGF8	Autosomal dominant	<2% (KS, IGD)	~100%	Keine
KISS1	Autosomal rezessiv	<2% (IGD)	~100%	Keine
KISS1R	Autosomal rezessiv	<2% (IGD)	>90%	Keine
TAC3	Autosomal rezessiv	<2% (IGD)	~100%	Keine

Wenn das Kallmann-Syndrom durch **KAL1** Genmutationen verursacht wird, weist die Erkrankung ein X-chromosomal-rezessives Vererbungsmuster auf. Das **KAL1** Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. Bei Männern führt eine pathogene Variante im Gen, um den Zustand zu verursachen. Bei Frauen müsste eine Mutation in beiden Kopien des Gens vorhanden sein, um die Störung zu verursachen. In der medizinischen Literatur wurden keine Frauen mit zwei **KAL1** Genmutationen beschrieben.

Mit einer mutierten Kopie des **KAL1** Gens sind die Frauen Überträgerinnen und haben im Allgemeinen keine Anzeichen oder Symptome der Erkrankung. Meistens erben Menschen mit Kallmann-Syndrom, die aus einer KAL1 Genmutation resultieren, die Mutation von ihren Müttern. Andere Menschen haben das Kallmann-Syndrom als Folge einer neuen Mutation im KAL1 Gen. Wenn das Kallmann-Syndrom von Mutationen in anderen Genen herrührt, hat es oft ein autosomal dominantes Vererbungsmuster, was bedeutet, dass eine Kopie eines veränderten Gens in jeder Zelle ausreicht, um die Störung zu verursachen. In mehreren Familien hat das Kallmann-Syndrom ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster gezeigt.

Differentialdiagnose

Hypogonadotroper Hypogonadismus bezieht sich auf eine heterogene Gruppe von klinischen Zuständen mit charakteristischen biochemischen Befunden von unangemessen niedrigen Serumkonzentrationen von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), die im Zusammenhang mit Hypogonadismus auftreten. Die Unterscheidung zwischen isoliertem GnRH-Mangel (IGD) und sekundären Ursachen des hypogonadotropen Hypogonadismus und syndromischen/genetischen Ursachen des hypogonadotropen Hypogonadismus erfordert oft zusätzliche klinische, Labor- und radiologische Untersuchungen. Diese können eine körperliche Untersuchung auf andere systemische Befunde, Familienanamnese und Messung der Serumkonzentration anderer Hypophysenhormone, Serum-Eisen-Studien und hypothalamische/hypophysäre Bildgebung umfassen. Bemerkenswert ist, dass IGD trotz einer gründlichen Evaluierung manchmal schwierig von anderen Ursachen einer verminderten Gonadotropinsekretion zu unterscheiden ist. Daher können molekulargenetische Tests der bekannten IGD-verwandten Gene (siehe Tabelle 1) helfen, die Diagnose von IGD zu stellen. Als erworbene Ursachen gelten multiple Krankheitsprozesse, die von systemischen Erkrankungen bis hin zu Hirn- und Hypophysentumoren reichen, können zu einer gestörten Gonadotropinsekretion führen. Diese Bedingungen, die relativ häufig auftreten können und häufig zum Mangel anderer Hypophysenhormone führen, umfassen unter anderem: ZNS oder Hypophysentumoren, Hypophysenapoplex, Hirn-/Hypophysenbestrahlung, Schädeltrauma, Medikamente wie GnRH-Agonisten/Antagonisten, Glukokortikoide, Narkotika, Chemotherapie, Medikamente, die Hyperprolaktinämie verursachen Funktioneller Mangel infolge Hyperprolaktinämie, chronischer systemischer Erkrankung, Essstörungen, Mangelernährung, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Cushing-Syndrom Systemische Erkrankungen wie Sarkoidose und Histiozytose. Eine Reihe von Syndromen können mit einem hypogonadotropen Hypogonadismus zusammen mit anderen signifikanten klinischen Befunden und/oder anderen Hypophysenhormondefiziten assoziiert sein: Bardet-Biedl Syndrom, kombinierter Hypophysenhormon Mangel, Gordon Holmes Syndrom, Prader Willi Syndrom, X-gekoppelte congenitale adrenale Hypoplasie (NROB1 Gen).

Molekulare Diagnostik

Für den Nachweis von pathogenen Genvarianten kommt in der Regel die parallele Sequenzierung (NGS) als Genpanel Diagnostik (Stufendiagnostik) zur Anwendung. Die MLPA-Analyse ist erforderlich, um bei einer Reihe von Genen größere Deletionen nachzuweisen. Mit dem Genpanel werden die hier beschriebenen 12 Core-Gene analysiert, die ca. 40% aller IGD Fälle ausmachen. Weitere seltene Gene können auf Wunsch analysiert werden. Insgesamt kann in knapp 50% aller Kallmann-Syndrom/IGD Fällen eine Mutation gefunden werden.

Anosmin 1-KAL1 (ANOS1) (MIM 300836)

Funktion

Das ANOS1-Gen (KAL1) befindet sich in der Xp22.31-Region und kodiert das extrazelluläre Glycoprotein Anosmin 1, ein sezerniertes Glykoprotein, das mit der extrazellulären Matrix assoziiert. Es ist an der embryonalen Entwicklung im Gehirn, im Rückenmark und in den Nieren beteiligt. Insbesondere koordiniert es die frühe Migration von GnRH Neuronen, die als Vorläuferzellen aus der Neuralleiste und aus der embryonalen nasalen Placode. Unter Mitwirkung zahlreicher Wachstumsfaktoren und Rezeptoren wandern die Vorläuferzellen in den Bereich des Gehirns, in dem der Hypothalamus entsteht. Das ANOS1-Protein verstärkt die Wirkung des Wachstumsfaktors FGF1 indem die Bildung eines Komplexes zwischen dem Wachstumsfaktor FGF8 und dem Wachstumsfaktor-Rezeptor FGFR1 unterstützt wird und es hemmt die Wirkungen der morphogenetischen Faktoren BMP (Bone Morphogenic Factor) und WNT (Wingless und int1). Damit werden der Zeitpunkt der Reifung und die Lokalisation der reifen GnRH-Neuronen reguliert. Die gleichen Faktoren sorgen für die Wanderung und Reifung der olfaktorischen Neuronen, deren Wanderung im embryonalen Nasalbereich beginnt und bis in den Riechkolben (Bulbus Olfactorum) an der vorderen Basis des Gehirns reicht. Das orchestrierte Zusammenwirken dieser und weiterer Faktoren ist Voraussetzung sowohl für die einwandfreie Funktion der GnRH-Neuronen als auch für das normale Riechvermögen. Pathologische genetische Varianten im KAL1 Gen stören die Funktion des ANOS1 und führen dazu, dass die GnRH-Neuronen und die olfaktorischen Neuronen nicht bis zu ihrem Bestimmungsort wandern.

Krankheit

Mehr als 160 Mutationen im ANOS1-Gen wurden bei Menschen mit dem Kallmann-Syndrom identifiziert, einer Krankheit, die durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus (einem Zustand, der die Produktion von Hormonen beeinflusst, der die sexuelle Entwicklung steuert) und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet ist. Diese X-chromosomal vererbte Form des Kallmannsyndroms betrifft überwiegend Männer. Die Dysfunktion des ANOS1 Proteins kann sich auch auf andere Körpersysteme auswirken, und zu unterschiedlichen Ausprägungen bei verschiedenen betroffenen Personen führen. 80% der betroffenen weisen eine bimanuelle Synkinesie auf. Bei 30% der betroffenen liegt eine unilaterale renale Agenisie vor. Hinzu kommen in vielen Fällen Mißbildungen des Gaumens und Hörverlust.

Mutationen im ANOS1-Gen sind für 5 bis 10 Prozent aller Fälle des Kallmann-Syndroms verantwortlich (10-20% bei Männern). Bei 40% findet man eine Mikrodeletionen oder komplette Deletion des ANOS1-Gens. Hierdurch entsteht ein kompletter Verlust der Aktivität des Proteins. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hat eine Punktmutation, die zum Austausch einer Aminosäure, einem fehlerhaften Spleißen der mRNA oder zu vorzeitigem Abbruch der Proteinsynthese führt. Die Fehlplatzierung von GnRH-produzierenden Neuronen verhindert die Produktion von Sexualhormonen, da GnRH nicht zur Hypophyse gelangt. Die normale sexuelle Entwicklung ist nicht möglich, die Pubertät verzögert sich oder bleibt ganz aus und eine Fortpflanzung ist ohne Therapie nicht möglich.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung von LH und FSH geschlossen werden (IGD).

Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu, ist die Verdachtsdiagnose Kallmann-Syndrom zu stellen. Mutationen im ANOS1 Gen können sowohl IGD als auch Kallmann-Syndrom auslösen. Unilaterale Nierenagenese, bimanuelle Synkinesie und Gaumenfehlbildung sind Begleitsymptome, die auf Mutationen im ANOS1-Gen schließen. Es ist für bis zu 10% der Fälle verantwortlich. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei Xp22.31, dem kurzen (p) Arm des X-Chromosoms an Position 22.31. Es ist 203.00 Kb lang, bestehend aus 14 Exons. Das mRNA-Transkript ist 6314 bp lang.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 9 x 11513

MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512

Häufigkeit Verschiedener Mutationstypen im KAL1/ANOS1-Gen

	Genes	KAL1/ANOS1
Mutation Type	Missense/nonsense	87
	Splicing substitutions	16
	Regulatory substitutions	0
	Small deletions	36
	Small insertions/duplications	10
	Small indels	3
	Gross deletions	45
	Gross insertions/duplications	3
	Complex rearrangements	3
	Repeat variations	0
	TOTAL	203

HGMD Stand März 2021

Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 2 - CHD7 (MIM 608892)

Funktion

CHD7 kodiert ein Protein der Chromodomänenfamilie (Chromatin-Organization-Modifier). Diese Familie teilt eine einzigartige Kombination funktioneller Domänen, bestehend aus zwei N-terminalen Chromodomänen, gefolgt von einer SWI2/SNF2-ähnlichen ATPase/-Helicase-Domäne und einer DNA-Bindungsdomäne. SWI/SNF-Komplexe sind in der Lage, die Position von Nukleosomen entlang der DNA zu verändern. Damit beeinflussen CHD7-Proteinkomplexe spezifisch die Chromatinstruktur und regulieren die Expression bestimmter Gene. Diese CHD7 vermittelten Chromatin Remodelling-Effekte spielen eine wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung z.B. der Augen, des Innenohrs und wichtiger Strukturen des Gehirns. Im Gehirn ist das CHD7-Protein auch an der embryonalen Entwicklung von Neuronen beteiligt, aus denen der Riechkolben (Bulbus Olfactorum) hervorgeht, der für die Wahrnehmung von Gerüchen entscheidend ist. Die Entwicklung der olfaktorischen Neuronen unterliegt ähnlichen Regulationsmechanismen wie die der GnRH-Neuronen, die aus der Neuralleiste und der embryonalen Nasalanlage hervorgehen. Dies ist der Grund dafür, dass gestörte Geruchswahrnehmung und hypogonadotroper Hypogonadismus häufig zusammen auftreten.

Krankheit

Pathogene Varianten im CHD7-Gen führen zu 2 klinisch sehr komplexen Syndromen: CHARGE Syndrom und Kallmann-Syndrom. Die Symptome dieser beiden Syndrome überlappen. Ca. 750 Mutationen sind in der Literatur und den Gendatenbanken beschrieben, die zum CHARGE-Syndrom führen. Etwa 65 Mutationen sind beschrieben, die zum Kallmann-Syndrom führen. CHARGE-Syndrom ist eine Erkrankung, die viele Bereiche des Körpers

betrifft. CHARGE ist eine Abkürzung für mehrere Merkmale, die bei der Erkrankung vorkommen: Kolobom (Coloboma), Herzfehler (Hearth defects), Atresie choanae (auch als Choanalatresie bekannt), Wachstumsverzögerung (Growth Retardation), Genitalanomalien und Ohrenanomalien (Ear abnormalties). Das Muster der Fehlbildungen variiert zwischen Individuen mit dieser Störung. Die zahlreichen Gesundheitsprobleme können im Säuglingsalter lebensbedrohlich sein. Betroffene Personen haben meist mehrere Hauptmerkmale oder eine Kombination von Haupt- und Nebenmerkmalen. Die Hauptmerkmale sind: Lücke oder Loch in einer der Strukturen des Auges (Kolobom), abnormal kleine oder unterentwickelte Augen (Mikrophthalmie), verengte (Choanalstenose) oder vollständig blockierte Nasengänge (Choanalatresie), abnormale Funktion bestimmter Hirnnerven mit Schluckproblemen, Gesichtslähmung, vermindertem (Hyposmie) oder völligen fehlendem (Anosmie) Geruchssinn und einen leichten bis hochgradigen Hörverlust, Anomalien im Mittel- und Innenohr mit Hörproblemen und ungewöhnlich geformten äußeren Ohren. Die Nebensymptome sind Herzprobleme, langsames Wachstum, verzögerte Entwicklung motorischer Fähigkeiten, Lippen- und/oder Gaumenspalte, hypogonadotroper Hypogonadismus, Mikropenis, Hodenhochstand, anormale Verbindung zwischen der Speiseröhre und der Luftröhre (tracheoösophageale Fistel), quadratisches Gesicht und Gesichtasymetrie. Kallmann-Syndrom ist eine Erkrankung, die durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet ist. Pathogene Varianten im CHD7 Gen machen 5 bis 10 Prozent aller Fälle des Kallmann-Syndroms aus. Viele Menschen mit durch eine CHD7-Genmutation verursachtem Kallmann-Syndrom, weisen einige der Merkmale des CHARGE-Syndroms auf, wie abnormal geformte Ohren und Hörverlust. Die Anzeichen und Symptome sind jedoch tendenziell weniger schwerwiegend. Nach Ansicht vieler Experten ist das Kallmann-Syndrom, das aus einer CHD7-Genmutation resultiert, tatsächlich eine milde Form des CHARGE-Syndroms. Die meisten der CHD7-Genmutationen, die das Kallmann-Syndrom verursachen, verändern einzelne Proteinbausteine (Aminosäuren) im CHD7-Protein. Studien deuten darauf hin, dass diese Mutationen weniger schwerwiegende Auswirkungen auf die Proteinfunktion haben als solche, die das CHARGE-Syndrom verursachen. Das veränderte Eiweiß beeinflusst die Entwicklung des Riechkolbens, der den Geruchssinn beeinträchtigt und die Entwicklung der GnRH-Neuronen, wodurch Störungen der sexuellen Entwicklung entstehen.

Indikation

Die Diagnose des CHARGE-Syndroms basiert auf klinischen Befunden und der Darstellung des Schläfenbeins. CHD7 ist das einzige derzeit mit dem CHARGE-Syndrom assoziierte Gen. Wenn vier Hauptmerkmalen oder drei Haupt- und drei Nebenmerkmale vorliegen, ist die Sequenzanalyse der CHD7-codierenden Region indiziert und führt bei >90% der Betroffenen zu Detektion einer pathogenen Variante (Blake's Diagnostic Criteria¹). Deutet die Verdachtsdiagnose auf Kallmann-Syndrom ohne Hinweis auf Hauptmerkmale des CHARGE-Syndroms, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Mutation im CHD7 Gen 5-10%. Insgesamt sind im CHD7 Gen 884 Mutationen beschrieben, wovon mehr als 750 zu Symptomen des CHARGE Syndroms führen und etwa 80 zum Kallmann-Syndrom.

¹ Blake K.D. et al., 1998; Clin Pediatr (Phila), 37(3):159-73)

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 8q12.2, dem langen (q) Arm von Chromosom 8 an Position 12.2. Das Gen ist 188,12 Kb lang und besteht aus 38 Exons. Das mRNA-Transkript ist 10469 Basenpaare lang und kodiert für 2997 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 20 x 11513
EBM 18 x 11513y

MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512 (nur bei CHARGE-Syndrom)

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im CHD7-Gen

	Genes	CHD7
Mutation Type	Missense/nonsense	436
	Splicing substitutions	120
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	239
	Small insertions/duplications	126
	Small indels	14
	Gross deletions	23
	Gross insertions/duplications	10
	Complex rearrangements	55
	Repeat variations	0
	TOTAL	974

HGMD Stand März 2019

Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Protein - *FGFR1* (MIM 136350)

Funktion

Das FGFR1-Gen kodiert ein Protein, das als Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 bezeichnet wird. Dieses Protein ist eines von vier Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die miteinander verwandte sind und an Prozessen wie Zellteilung, Regulation des Zellwachstums und -reifung, Bildung von Blutgefäße, Wundheilung und Embryonalentwicklung. Das FGFR1 Membranrezeptor-Protein setzt sich der aus einer extrazellulären Ligandenbindenden Region, einem einzelnen hydrophoben Membran-überspannenden Segment und einer zytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne zusammen. Der extrazelluläre Teil des Proteins enthält drei Immunglobulin-ähnliche Domänen und interagiert mit verschiedenen Liganden, die zu den Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF) gehören. Durch Ligandenbindung wird die Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors aktiviert und eine Kaskade von nachgeschalteten Signalen in Gang gesetzt, die letztlich die Mitogenese und Differenzierung beeinflussen. Das FGFR1 Protein bindet sowohl saure als auch basische Fibroblasten-Wachstumsfaktoren. Diese Signalübertragung spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und dem Wachstum von mehreren Teilen des Körpers, einschließlich des Gehirns, der Knochen des Kopfes und Gesichts (kraniofaziale Knochen), der Knochen in den Händen und Füßen und der langen Knochen in den Armen und Beine. Die Signalübertragung durch das FGFR1-Protein spielt aber auch eine entscheidende Rolle bei der Bildung, dem Überleben und der Bewegung (Migration) von Nervenzellen (Neuronen) in mehreren Bereichen des Gehirns. Insbesondere scheint diese Signalübertragung für Neuronen, die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) produzieren, essentiell zu sein. GnRH steuert die Produktion von mehreren anderen Hormonen, die die sexuelle Entwicklung vor der Geburt und während der Pubertät regulieren. Diese Hormone sind wichtig für die normale Funktion der Eierstöcke bei Frauen und der Hoden bei Männern.

FGFR1 spielt auch eine Rolle in einer Gruppe von Nervenzellen, die darauf spezialisiert sind, Gerüche (olfaktorische Neuronen) zu verarbeiten. Diese Neuronen wandern von der sich entwickelnden Nase zu einer Struktur an der Vorderseite des Gehirns, die Riechkolben genannt wird, was kritisch für die Wahrnehmung von Gerüchen ist.

Krankheit

In der Literatur und den Gendatenbanken sind über 220 FGFR1-Genmutationen identifiziert, die verschiedene Krankheiten auslösen. Mutationen in diesem Gen wurden mit Pfeiffer-Syndrom, Jackson-Weiss-Syndrom, Antley-Bixler-Syndrom, osteoglophoner Dysplasie und autosomal-dominantem Kallmann-Syndrom in Verbindung gebracht. Chromosomenaberrationen, an denen dieses Gen beteiligt ist, sind mit myeloproliferativer Stammzellstörung und Stammzell-Leukämie-Lymphom-Syndrom assoziiert.

Über 180 der beschriebenen pathogenen Mutationen führen zum Vollbild des Kallmann-Syndroms, das durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet ist. In einigen Fällen führen Mutationen auch zur isolierten GnRH-Defizienz. Für schätzungsweise 10% aller Fälle des Kallmann-Syndroms sind Mutationen im FGFR1 Gen verantwortlich.

Bei den Genvarianten handelt es sich um inaktivierende Mutationen. Ein Mangel an funktionellem FGFR1 beeinträchtigt die Migration und das Überleben sowohl von olfaktorischen Neuronen als auch von GnRH-produzierenden Neuronen im sich entwickelnden Gehirn. Fehlplatzierung oder vorzeitiger Verlust von GnRH-produzierenden Neuronen verhindert die Produktion von Sexualhormonen, so dass die normale sexuelle Entwicklung gestört und eine Verzögerung oder Ausbleiben der Pubertät die Folge ist. Patienten mit FGFR1 - Genvarianten können zusätzliche Merkmale aufweisen, wie z. B. Gaumenspalte mit oder ohne einer Öffnung im Gaumen, abnormale Zahnentwicklung und Abnormalitäten der Hände und Füße. Da es keine strikte Korrelation zwischen dem FGFR1 Genotyp und der Ausprägung der Erkrankung gibt (Phänotyp), wird vermutet, dass einige betroffene Individuen Mutationen in einem von mehreren anderen Genen zusätzlich zu FGFR1 haben und dass Umwelt- und Lebensstilfaktoren einen Einfluß haben.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung von LH und FSH geschlossen werden (IGD). Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu, ist die Verdachtsdiagnose Kallmann-Syndrom zu stellen. Mutationen im FGFR1 Gen können sowohl IGD als auch Kallmann-Syndrom auslösen. Bisher sind mindestens 265 Mutationen in diesem Gen beschrieben, wovon etwa 200 zu einer Symptomatik im Sinne eines Kallmann-Syndroms führen. Es ist für ca. 10% der Fälle verantwortlich. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Zytogenetischer Ort: 8p11.23, der kurze (p) Arm von Chromosom 8 an Position 11.23. Das Gen ist 58,7 kb lang und besteht aus 18 Exons. Das mRNA Transkript ist 5917 bp lang und kodiert für 822 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 11 x 11513

MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im FGFR1-Gen

		Genes	FGFR1
Mutation Type	Missense/nonsense		216
	Splicing substitutions		25
	Regulatory substitutions		2
	Small deletions		27
	Small insertions/duplications		17
	Small indels		3
	Gross deletions		6
	Gross insertions/duplications		2
	Complex rearrangements		3
	Repeat variations		0
	TOTAL		245

HGMD Stand März 2021

Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor - GNRHR (MIM 138850)

Funktion

Das GNRHR Gen kodiert den Rezeptor für Gonadotropin-Releasing-Hormon Typ 1. Dieser Rezeptor ist ein Mitglied der Sieben-Transmembran-G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Familie (GPCR). Mehr als 18 Transkriptionsinitiationsstellen in der 5'-Region und multiple PolyA-Signale in der 3'-Region wurden für dieses Gen identifiziert. Er wird auf der Oberfläche von hypophysären Gonadotropen sowie Lymphozyten, Brustdrüse, Eierstöcken und Prostata exprimiert. Die Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus wirkt auf seinen Rezeptor im Hypophysenvorderlappen, um die Produktion und Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH zu regulieren. Der GnRHR ist an Gq/11-Proteine gekoppelt, um Phospholipase C zu aktivieren, die ihr Signal an Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) überträgt. DAG aktiviert den intrazellulären Proteinkinase C (PKC) -Weg und IP3 stimuliert die Freisetzung von intrazellulärem Calcium. Zusätzlich zu dem klassischen Gq/11 wird gelegentlich eine Kopplung von Gqs in einer zellspezifischen Weise beobachtet. Die Signalübertragung stromabwärts von Proteinkinase C (PKC) führt zur Transaktivierung des epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) -Rezeptors und Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPKs), einschließlich extrazellulärer Signal-regulierter Kinase (ERK), Jun N-terminaler Kinase (JNK) und p38 MAPK. Aktive MAPKs translozieren in den Zellkern, was zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und einer schnellen Induktion früher Gene führt. Alternatives Spleißen führt zu mehreren Transkriptvarianten, die unterschiedliche Isoformen codieren.

Krankheit

Defekte in diesem Gen sind eine Ursache für hypogonadotropen Hypogonadismus mit oder ohne Anosmie (HH). Eine Störung, die durch fehlende oder unvollständige sexuelle Reifung im Alter von 18 Jahren gekennzeichnet ist, in Verbindung mit niedrigen Spiegeln von zirkulierenden Gonadotropinen und Testosteron und anderen Anomalien der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. In einigen wenigen Fällen ist es mit Anosmie oder Hyposmie assoziiert, die im Zusammenhang mit Hypoplasie der Riechkolben entsteht.

Hypogonadismus ist auf einen Mangel an Gonadotropin-freisetzendem Hormon zurückzuführen und darauf zurückzuführen, dass der Membranrezeptor durch GnRH nicht stimuliert werden kann. In Gegenwart von Anosmie wird der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus als Kallmann-Syndrom bezeichnet, wohingegen er in Gegenwart eines normalen Geruchssinns als normosmisch-idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (nlHH) bezeichnet wird. Mehr als 50 inaktivierende Mutationen im GNRHR Gen wurden in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur und den Gendatenbanken beschrieben. Überwiegend handelt es sich um Missense- oder nonsense Mutationen, die zum Austausch einer Aminosäure oder zum vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu. Mindestens 59 Mutationen sind in diesem Gen beschrieben, die überwiegend zu Symptomen des Kallmann-Syndroms führen und für 5-10% der Fälle verantwortlich sind. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der Zytogenetische Ort des Gens liegt bei 4q13.2, welcher der lange (q) Arm von Chromosom 4 an Position 13.2 ist. Das Gen ist 18.71 Kb lang, und besteht aus 3 exons. Das mRNA transcript is 5843 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 328 Aminosäuren.

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im GNRHR-Gen

		Genes	GNRHR
Mutation Type		Missense/nonsense	53
		Splicing substitutions	1
		Regulatory substitutions	2
		Small deletions	3
		Small insertions/duplications	1
		Small indels	1
		Gross deletions	1
		Gross insertions/duplications	1
		Complex rearrangements	0
		Repeat variations	0
		TOTAL	63

HGMD Stand März 2021

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 4 x 11513
MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512

Gonadoliberin - *GNRH1* (MIM 152760)

Funktion

Das Gonadoliberin Gen kodiert ein Präproprotein, das proteolytisch prozessiert wird, um ein Peptid zu erzeugen, das ein Mitglied der Peptid-Familie der Gonadotropin-freisetzenden Hormone (GnRH) ist. Alternatives Spleißen führt zu mehreren Transkriptvarianten, von denen mindestens eine sekretiert und dann gespalten wird, um Gonadoliberin-1 und GnRH-assoziiertes Peptid 1 zu erzeugen. Das reife Peptid des humanen Gonadoliberin besteht aus zehn Aminosäuren, es handelt sich also um ein Dekapeptid. Der Precursor des Peptids hat eine Größe von 69 Aminosäuren.

Gonadoliberin wird im Hypothalamus synthetisiert und von dessen Neuronen an der Eminentia mediana pulsatil, d. h. in Stößen von 90 bis 120 Minuten, ins Blut abgegeben. Pulsgeber ist der Nucleus arcuatus. Die periodische Form der Stimulierung ist Voraussetzung für die Gonadotropin-Sekretion durch die Hypophyse.

Der Genlocus der codierenden DNA-Sequenz befindet sich auf dem Chromosom 8. Gonadoliberin-1 stimuliert die Freisetzung von luteinisierenden und follikelstimulierenden Hormonen, die für die Reproduktion wichtig sind.

Krankheit

Mutationen im *GNRH1* Gen sind mit dem hypogonadotropem Hypogonadismus assoziiert. Dies ist eine Störung, die durch eine fehlende oder unvollständige sexuelle Reifung im Alter von 18 Jahren gekennzeichnet ist, in Verbindung mit niedrigen Spiegeln zirkulierender Gonadotropine und Testosteron und anderen Anomalien der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Nicht-reproduktive Phänotypen wie Anosmie, Gaumenspalte und Innenohrschwerhörigkeit sind bei dieser Form des hypogonadotropen Hypogonadismus nicht beschrieben. Die Symptomatik ist auf einen Mangel an Gonadotropin-freisetzendem Hormon zurückzuführen. Es gelangt kein aktives GnRH1 an die *GNRHR* Rezeptoren auf den gonadotropen Zellen des Hypophysenvordelappens, so dass die Einleitung der Pubertät nicht erfolgt.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit ausbleibender oder inkompletter Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Mutationen in diesem Gen sind für bis zu 1,5% der Fälle verantwortlich. Bisher sind mindestens 12 eindeutig pathogene Varianten im *GNRH1* Gen in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben.

Häufigkeit Verschiedener Mutationstypen
im *GNRH1*-Gen

	Genes	<i>GNRH1</i>
Mutation Type	Missense/nonsense	9
	Splicing substitutions	1
	Regulatory substitutions	0
	Small deletions	2
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	14

HGMD Stand März 2021

Es handelt sich dabei um Missense (Aminosäureaustausch) und Nonsense-Mutationen (Stoppcodon) sowie Deletionen und eine Insertion, die jeweils zur Verschiebung des Leserasters führen. Mutationen in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der Zytogenetische Ort des Gens liegt bei 8p21.2, welcher der kurze (p) Arm von Chromosom 8 an Position 21.2 ist. Das Gen ist 5.78 Kb lang, und besteht aus 3 Exons. Das mRNA transcript is 2166 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 92 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung:	EBM	1 x 11513
MLPA-Analyse	EBM	1 x 11512

Prokineticin 2 - PROK2 (MIM 607002) Funktion

Funktion

Das PROK2-Gen kodiert das Neuropeptid Prokineticin 2, das u.a. in der zirkadianen Uhr des suprachiasmatischen Nucleus (SCN), im Hoden und im Dünndarm exprimiert wird. Es fungiert als Ausgangskomponente der zirkadianen Uhr und synchronisiert mehrere circadiane Prozesse im Gehirn. Während der embryonalen Entwicklung haben Prokineticin 2 und sein Rezeptor chemotaktische Effekte für neuronale Vorläuferzellen und spielen damit eine Rolle bei der Entwicklung einer Gruppe von Nervenzellen, die auf die Verarbeitung von Gerüchen (olfaktorische Neuronen) spezialisiert sind. Diese Neuronen wandern von der sich entwickelnden Nase zu einer Struktur in der Vorderseite des Gehirns, die Riechkolben (Bulbus Olfactorum) genannt wird. Prokineticin 2 und sein Rezeptor sind auch an der Migration von Nervenzellen beteiligt, die Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) produzieren. GnRH steuert die Produktion mehrerer hypophysärer Hormone, die die sexuelle Entwicklung vor der Geburt und während der Pubertät steuern. Diese Hormone sind auch wichtig für die normale Funktion der Eierstöcke bei Frauen und der Hoden bei Männern. PROK2 übermittelt Signale durch Interaktion mit den zwei G-Protein gekoppelten Membran-Rezeptoren Prokineticin-Rezeptor 1 (PROKR1) und Prokineticin-Rezeptor 2 (PROKR2) mit nahezu gleicher Affinität. Intrazellulär wird der MAP-Kinase-Signalweg aktiviert, wodurch die Expression spezifischer Gene gesteuert wird. Das vom PROK2 Gen kodierte Protein besteht aus 129 Aminosäuren. Von dieser Vorform wird ein Signalpeptid bestehend aus 28 Aminosäuren abgespalten, um das reife PROK2 Peptid aus 81 Aminosäuren zu erhalten. Dieses Peptid enthält 10 Cystein-Reste, die durch mehrere Disulfidbindungen die 3-dimensionale Struktur des bestimmen.

Krankheit

Mindestens 16 Mutationen im PROK2-Gen wurden bisher bei Menschen mit dem Kallmann-Syndrom identifiziert, einer Krankheit, die durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet ist. Der hypogonadotropem Hypogonadismus ist auf Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Defizienz zurückzuführen. Es handelt sich in den meisten Fällen um Missense- oder Nonsense Mutationen, also Punktmutationen, die zu einem Aminosäureaustausch oder einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen. Hierbei wird stets das Vollbild des Kallman-Syndroms beschrieben. Eine Ausnahme bildet eine komplexe Mutation, die in einer Duplikation des kompletten Exons 3 besteht. Diese Mutation ist mit einer GnRH-Manel und Normosmie assoziiert. Das fehlende PROK2-Signal verhindert die Migration und das Überleben von olfaktorischen Neuronen und GnRH-produzierenden Neuronen im sich entwickelnden Gehirn. Die Daten in der wissenschaftlichen Literatur weisen darauf hin, dass Mutationen im PROK2- Gen und im Gen des dazugehörigen Rezeptors (PROKR2 Gen) zusammen etwa 9 Prozent aller Fälle von Kallmann-Syndrom ausmachen.

Indikation

Die GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung von LH und FSH geschlossen werden (IGD). Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu, ist die Verdachtsdiagnose Kallmann-Syndrom zu stellen.

Mindestens 21 Mutationen sind im PROK2 Gen beschrieben. Sie lösen meist das Vollbild des Kallmann-Syndrom aus, in einzelnen Fällen kann jedoch auch nur die IGD vorliegen. Es ist für bis zu 2% der Fälle von Kallmann-Syndrom verantwortlich. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 3p13, dem kurzen (p) Arm des Chromosoms 3. PROK2 ist 13,55 Kb lang und besteht aus 4 Exons, von denen aufgrund alternativer Spleißung immer nur 3 verwendet werden. Die mRNA-Größe beträgt 1404 bp und das Protein besteht aus 129 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen/Duplikationen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 2 x 11513
MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512

Häufigkeit Verschiedener Mutationstypen
im PROK2-Gen

	Genes	PROK2
Mutation Type	Missense/nonsense	17
	Splicing substitutions	0
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	1
	Small insertions/duplications	1
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	1
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	21

HGMD Stand März 2021

Prokineticin Receptor 2 - *PROKR2* (MIM 607123)

Funktion

Das *PROKR2*-Gen kodiert Protein Prokineticin-Rezeptor 2. Es handelt sich um einen G-Protein gekoppelten Transmembran-Rezeptor, der über 7 transmembranäre α -Helix-Motive in der Zellmembran verankert ist. Diese Plasmamembranrezeptoren wirken als molekulare Schalter, um eine extrazelluläre Ligandenaktivierung an intrazelluläre hetero trimere G-Proteine zu übertragen. Die Signale in der Zelle werden durch Mobilisierung von Calcium, Stimulation des Umsatzes von Phosphoinositol und durch Aktivierung des MAP-Kinase Signalwegs übermittelt. Als Liganden fungieren die Neuropeptide Prokineticin 2 (*PROK2* Gen) und Prokineticin 1 (*PROK1* Gen). Der *PROKR2*-Rezeptor ist überwiegend im zentralen Nervensystem lokalisiert. Dort bildet er mit dem Liganden *PROK2* zusammen ein chemotaktisches System, so dass die olfaktorischen Vorläufer-Neuronen zum Bulbus Olfactorius die GnRH-Neuronen in die Hypothalamus-Region dirigiert werden. Diese Vorgänge laufen in der Embryonalentwicklung ab. Das Bulbus Olfactorius ist eines der wenigen Gewebe, in denen der Vorgang das ganze Leben hindurch benötigt wird. Weitere Funktionen, an denen das Prokineticin 2 – Rezeptor-System beteiligt ist, besteht in der Stimulation der glatten Muskulatur des Darms, der Bildung neuer (Angiogenese), der Koordination von zirkadian gesteuerten Rhythmen, wie dem Schlaf-Wach-Zyklus und den regelmäßigen Veränderungen der Körpertemperatur.

Krankheit

Mindestens 83 Mutationen im *PROKR2*-Gen sind in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die das Kallmann-Syndrom verursachen. Diese Krankheit, ist durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus, und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet. Die meisten der *PROKR2*-Genmutationen, die das Kallmann-Syndrom verursachen, sind Missense- oder Nonsense-Mutationen, die den Austausch von Aminosäuren oder den vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese auslösen. Dieses führt zum Funktionsverlust des Rezeptors. Ein Verlust der Signalübertragung unterbricht die Migration und das Überleben von olfaktorischen Neuronen und GnRH-produzierenden Neuronen im sich entwickelnden Gehirn. Wenn Riechnervenzellen nicht bis zum Riechkolben reichen, wird der Geruchssinn beeinträchtigt oder fehlt. Fehlplatzierung oder vorzeitiger Verlust von GnRH-produzierenden Neuronen verhindert die Produktion von Sexualhormonen, die die normale sexuelle Entwicklung stören und eine Verzögerung oder Abwesenheit der Pubertät verursachen. Da die Merkmale und der Schweregrad des Kallmann-Syndroms von Mensch zu Mensch unterschiedlich sind, glauben die Forscher, dass zusätzliche genetische und Umweltfaktoren beteiligt sein können. Einige betroffene Individuen haben zusätzlich zu *PROKR2* Mutationen in einem von mehreren anderen Genen, und diese genetischen Veränderungen können zu den verschiedenen Merkmalen der Erkrankung beitragen.

Indikation

Die GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung von LH und FSH geschlossen werden (IGD). Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu, ist die Verdachtsdiagnose Kallmann-Syndrom zu stellen. Mindestens 83 Mutationen sind im *PROKR2* Gen beschrieben, von denen aber nur ca. 50 lösen das Vollbild des Kallmann-Syndroms auslösen. In einzelnen Fällen liegt jedoch nur die IGD vor. Es ist für bis zu 7% der Fälle von Kallmann-Syndrom verantwortlich. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des PROKR2-Gens liegt bei 20p12.3, dem kurzen (p) Arm des Chromosoms 20 an Position 12.3. Das Gen ist 15,67 kB lang und besteht aus 2 Exons. Das mRNA-Transkript ist 1157 bp lang und codiert das Protein, das aus 384 Aminosäuren besteht.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen/Duplikationen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 5 x 11513
MLPA-Analyse: EBM 1 x 11512

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im
PROKR2-Gen

	Genes	PROKR2
Mutation Type	Missense/nonsense	79
	Splicing substitutions	0
	Regulatory substitutions	0
	Small deletions	4
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	0
	Gross deletions	1
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	86

HGMD Stand März 2019

Fibroblast Growth Factor 8 - FGF8 (MIM 600483)

Funktion

Das FGF8-Gen den Fibroblasten-Wachstumsfaktor 8 (FGF8). Dieses Protein gehört zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, einer Genfamilie mit mehr als 20 Mitgliedern, die auf Proteinebene eine Homologie von 35-50% aufweisen. Sie gehören zu den einkettigen Signalproteinen, die wichtige und potente Regulatoren des Zellwachstums und der Differenzierung von Zellen darstellen. Viele dieser Wachstumsfaktoren spielen eine Schlüsselrolle bei der embryonalen Entwicklung. FGF8 bindet an den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 1 (FGFR1), der auf der Zelloberfläche von Zielzellen des FGF8 lokalisiert ist. Durch Bindung des FGF8 wird die Tyrosinkinasedomäne des Rezeptors aktiviert und eine Kaskade von nachgeschalteten Signalen in Gang gesetzt. Die von FGF8 und FGFR1 ausgelösten Signale spielen vor der Geburt eine entscheidende Rolle bei der Bildung, dem Überleben und der Migration bestimmter Neuronen im Gehirn. Insbesondere ist diese Signalübertragung für Neuronen, die das Hormon Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) produzieren, essentiell. GnRH steuert die Produktion von mehreren anderen Hormonen, die die sexuelle Entwicklung vor der Geburt und während der Pubertät steuern. Diese Hormone sind wichtig für die normale Funktion der Eierstöcke bei Frauen und der Hoden bei Männern. FGF8 und FGFR1 spielen auch eine Rolle in einer Gruppe von Nervenzellen, die für die Geruchswahrnehmung (olfaktorische Neuronen) zuständig sind. Diese Neuronen wandern von der sich entwickelnden Nase zu einer Struktur an der Vorderseite des Gehirns, die Riechkolben (Bulbus Olfactorum) genannt wird. Das FGF8-Protein wird auch in anderen Teilen des sich entwickelnden Embryos gefunden, einschließlich anderer Bereiche des Gehirns und der Gliedmaßen, des Herzens, der Ohren und der Augen.

Krankheit

Mindestens 10 Mutationen im FGF8-Gen wurden bei Menschen mit dem Kallmann-Syndrom identifiziert, einer Erkrankung, die durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus und einem gestörten Geruchssinn gekennzeichnet ist. Mutationen im FGF8-Gen sind für einen kleinen Prozentsatz aller Fälle von Kallmann-Syndrom verantwortlich. Die meisten der FGF8-Genmutationen, die das Kallmann-Syndrom

verursachen, sind Missense-Mutationen, die zum Austausch einer Aminosäure im FGF8-Protein führen. Diese Mutationen reduzieren oder eliminieren die Funktion des Proteins, einschließlich seiner Fähigkeit, an den Rezeptor FGFR1 zu binden. Ein Mangel an funktionellem FGF8 verhindert die Migration und das Überleben von olfaktorischen Neuronen und GnRH-produzierenden Neuronen im sich entwickelnden Gehirn. Wenn Riechnervenzellen nicht bis zum Riechkolben reichen, wird der Geruchssinn beeinträchtigt oder fehlt. Fehlplatzierung oder vorzeitiger Verlust von GnRH-produzierenden Neuronen verhindert die Produktion von Sexualhormonen, die die normale sexuelle Entwicklung stören und eine Verzögerung oder Abwesenheit der Pubertät verursachen. Einige Menschen mit Kallmann-Syndrom, die aus FGF8 Genmutationen resultieren, weisen zusätzliche Merkmale auf, wie z. B. eine Lippen- und/oder Gaumenspalte oder eine bimanuelle Synkinesie, eine Bewegungsstörung, bei der die eine Hand von der anderen Hand gespiegelt wird. Da die Merkmale bei gleicher Mutation von Patient zu Patient unterschiedlich sind, vermuten Forscher, dass andere genetische und Umweltfaktoren beteiligt sein können. Einige betroffene Individuen haben Mutationen in einem von mehreren anderen Genen zusätzlich zu FGF8, und diese genetischen Veränderungen können zu den verschiedenen Merkmalen der Erkrankung beitragen.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit fehlender oder teilweiser Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung von LH und FSH geschlossen werden (IGD). Kommt eine Störung des Geruchssinns hinzu, ist die Verdachtsdiagnose Kallmann-Syndrom zu stellen. Mindestens 41 Mutationen sind im FGF8 Gen beschrieben, jedoch lösen nur knapp die Hälfte IGD bzw. Kallmann-Syndrom aus. Es ist für bis zu 2% der Fälle verantwortlich. Pathogene Varianten in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens FGF8 liegt bei 10q24.32, dem langen (q) Arm von Chromosom 10 an Position 24.32. Das Gen ist 5,94 Kb lang und besteht aus 6 Exons. Das Protein, für das das Gen kodiert, besteht aus 244 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 3 x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im FGF8-Gen

Genes		FGF8
Mutation Type	Missense/nonsense	30
	Splicing substitutions	4
	Regulatory substitutions	0
	Small deletions	4
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	7
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	47

HGMD Stand März 2021

Kisspeptin 1 - KISS1 (MIM 603286)

Funktion

Das KISS1-Gen kodiert das Peptidhormon Kisspeptin, das ursprünglich als Suppressorgen identifiziert wurde, das im Menschen die Metastasierung von Haut- und Brustkrebs unterdrückt. Das kodierte Protein kann Chemotaxis und Invasion inhibieren und dadurch Metastasen von malignen Melanomen abschwächen. Studien legen eine mutmaßliche Rolle bei der Regulation von Ereignissen nach der Zellmatrixadhäsion nahe, möglicherweise unter Beteiligung der Zytoskelett-Reorganisation. Die wichtige Rolle des KISS1-Peptids für die Einsetzung der Gonadoliberein-Ausschüttung (GnRH1) zur Initiierung der Pubertät wurde erst relativ spät entdeckt. Kisspeptin-Neuronen finden sich z.B. im Nucleus arcuatus und senden von dort Ausläufer in die Hypothalamusregionen aus, in denen die GnRH-Neuronen angesiedelt sind. Kisspeptinfasern und GnRH-Neuronen stehen in enger anatomischer Beziehung. Das KISS1 Signal wird durch den membranständigen KISS1-Rezeptor (GPR54-Rezeptor) auf den GnRH-Neuronen übertragen und dadurch die Ausschüttung des Gonadolibेरins getriggert. Das hypothalamische KISS1/GPR54-System ist der Schlüsselfaktor für die zentrale Regulierung der Gonadotropinachse in der Pubertät und im Erwachsenenalter.

Krankheit

Inaktivierende Mutationen im KISS1 Gen sind mit dem hypogonadotropem Hypogonadismus assoziiert. Dies ist eine Störung, die durch eine fehlende oder unvollständige sexuelle Reifung im Alter von 18 Jahren gekennzeichnet ist, in Verbindung mit niedrigen Spiegeln zirkulierender Gonadotropine und Testosteron und anderen Anomalien der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Nicht-reproduktive Phänotypen wie Anosmie, Gaumenspalte und Innenohrschwerhörigkeit sind bei dieser Form des hypogonadotropen Hypogonadismus eher selten beschrieben. Die Symptomatik ist auf der fehlenden Stimulation der Gonadoliberein-Sekretion (GnRH) und der dadurch ausbleibenden Gonadotropin Freisetzung zurückzuführen, so dass die Einleitung der Pubertät nicht erfolgt. In der medizinisch wissenschaftlichen Literatur sind mehr als 10 inaktivierende Mutationen beschrieben, die dazu führen, dass kein funktionelles Peptid gebildet werden kann.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit ausbleibender oder inkompletter Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Mutationen in diesem Gen sind für bis zu 1,5% der Fälle verantwortlich. Bisher sind mindestens 15 eindeutig pathogene Varianten im KISS1 Gen in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben. Davon lösen 8 inaktivierende Mutationen Symptome des Kallmann-Syndroms aus, während mindestens 6 aktivierende Mutationen beschrieben sind, die zur zentralen vorzeitigen Pubertät (CPP) führen. Mutationen in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Das zytogenetische Ort des KISS1-Gens liegt bei 1q32.1, welches der lange (q) arm von Chromosom 1 an Position 32.1 ist. Das Gen ist 6.15 Kb lang und besteht aus 3 Exons. Das Protein, für das das Gen kodiert, besteht aus 138 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, Parallelsequenzierung (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 2 x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im KISS1-Gen

Gen		KISS1
Mutation Type	Genes	
	Missense/nonsense	8
	Splicing substitutions	1
	Regulatory substitutions	4
	Small deletions	1
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	16

HGMD Stand März 2021

Kisspeptin-Rezeptor - KISS1R (MIM 604161)

Funktion

Das von KISSR Gen kodierte Protein ist ein Galanin-ähnlicher G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der Kisspeptin bindet (alter Name Metastin), ein Peptid, das durch das Metastasen-Suppressor-Gen KISS1 kodiert wird. Die Gewebeverteilung des exprimierten Rezeptor Gens (alter Name GPR54) deutet darauf hin, dass es an der Regulation endokriner Funktionen beteiligt ist. Dies wird durch die Entdeckung gestützt, dass dieses Gen eine Rolle beim Beginn der Pubertät spielt. Der Rezeptor ist essentiell für die normale Gonadoliberin (GnRH) Freisetzung und damit für die Einleitung der Pubertät. Das hypothalamische KISS1/KISS1R-System ist der Schlüsselfaktor für die zentrale Regulierung der Gonadotropinachse in der Pubertät und im Erwachsenenalter. Der Rezeptor ist wahrscheinlich auch an der Regulierung und Feinabstimmung der Trophoblasteninvasion beteiligt, die durch den Trophoblasten selbst erzeugt wird. Die Analyse der durch den Rezeptor aktivierten Transduktionswege identifiziert die Kopplung an Phospholipase C und die intrazelluläre Calciumfreisetzung durch Pertussistoxin-unempfindliche G(q)-Proteine.

Krankheit

Je nachdem, ob es sich um inaktivierende Mutationen oder aktivierende Mutationen handelt, wird klinisch ein hypogonadotroper Hypogonadismus oder eine zentrale vorzeitige Pubertät festgestellt. Es ist eine Störung, die durch fehlende oder unvollständige sexuelle Reifung im Alter von 18 Jahren gekennzeichnet ist, in Verbindung mit niedrigen Spiegeln von zirkulierenden Gonadotropinen und Testosteron und Östrogen. In seltenen Fällen ist mit nicht-reproduktiven Phänotypen wie Anosmie, assoziiert. Anosmie oder Hyposmie steht in Zusammenhang mit der Abwesenheit oder Hypoplasie der Riechkolben (Bulbus Olfactorum). Hypogonadismus ist auf einen Mangel an Gonadotropin-freisetzendem Hormon zurückzuführen, wobei im Falle des defekten KISS1R Gens das KISS1 Signal nicht an die GnRH Neuronen gelangt. Aktivierende Mutationen im KISS1R Gen führen zu einer frühzeitigen Stimulation und damit zu einer früheren Pubarche. Die inaktivierenden Mutationen sind vor allem Missense und nonsense Mutationen, die entweder zu einem Aminosäure Austausch oder zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen.

Knapp 30 Mutationen sind bisher in den medizinisch wissenschaftlich Publikationen und Datenbanken beschrieben. Mutationen in diesem Gen sind für ca 5% aller Fälle von isolierter GnRH Defizienz verantwortlich.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit ausbleibender oder inkompletter Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappenanatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Mutationen in diesem Gen sind für bis zu 1,5% der Fälle verantwortlich. Bisher sind mindestens 39 pathogene Varianten im KISS1R Gen beschrieben in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben. 34 dieser Mutationen führen zu einem inaktiven Rezeptor und lösen IGD bzw. Kallmann-Syndrom aus. 4 aktivierende Mutationen führen zur zentralen vorzeitigen Pubertät (CPP). Mutationen in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Steckbrief

Der Zytogenetische Ort des Gens liegt bei 19p13.3, welcher der kurze (p) Arm von Chromosom 19 an Position 13.3 ist. Das Gen ist 3.67 Kb lang, und besteht aus 5 Exons. Das mRNA Transkript ist 1650 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 398 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 5x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im KISS1R - Gen

	Genes	KISS1R
Mutation Type	Missense/nonsense	37
	Splicing substitutions	2
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	2
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	1
	Gross deletions	1
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	46

HGMD Stand März 2019

Tachykinin-3 - TAC3 (MIM 162330) Funktion

Funktion

Neurokinin B (kodiert von TAC3) ist ein Mitglied der Tachykinin-Superfamilie von Neuropeptiden, die Substanz P und Neurokinin A einschließt. Sein verwandter G-Protein-gekoppelter Rezeptor ist NK3R, der durch das TACR3 Gen kodiert wird. Die Primärstruktur des humanen Neurokinin B besteht aus 10 Aminosäuren (Dekapeptid), welches aus dem Prohormon Protachykinin prozessiert wird. Ein Segment aus fünf Exons im TAC3-Gen kodiert für den NKB-Vorläufer, bekannt als Präprotachykinin B. Dieses wird dann proteolytisch in das Propeptid Proneurokinin B gespalten. Eine zweite proteolytische Spaltung von Proneurokinin B erzeugt das Endprodukt Neurokinin B. Es ist an einer Vielzahl von wichtigen menschlichen Funktionen und Stoffwechselwegen beteiligt. Neurokinin B wird vor allem in Nervenzellen des Hypothalamus gebildet und ist an der Sekretion von

Gonadotropin freisetzendem Hormon beteiligt. NKB, Kisspeptin und Dynorphin sind zusammen im Nucleus arcuatus (ARC), bekannt als KNDy-Subpopulation, zu finden. – Dieser Kern des Hypothalamus wird auch nucleus infundibularis genannt. Diese Subpopulation wird von einer großen Anzahl von Steroidhormonen angesprochen und wirkt so, dass sie ein Netzwerk bildet, das auf den GnRH-Pulsgenerator zurückgreift. Die Neurokinin B produzierenden Zellen liegen wiederum in der Nähe von Nervenzellen, die die Ausschüttung der Gonadotropine aus der Hypophyse während der Pubertät anstoßen. Darüber hinaus ist NKB bei Frauen mit der Schwangerschaft assoziiert. Die Reproduktionsfunktion hängt stark von den Spiegeln von Neurokinin B und dem G-Protein-gekoppelten Rezeptorliganden Kisspeptin ab. Hohe Konzentrationen des Neurokinin B Peptids werden für Präeklampsien während der Schwangerschaft verantwortlich gemacht.

Krankheit

In Patienten mit GnRH-Mangel (IGD) und daraus resultierendem hypogonadotropem Hypogonadismus (HH) mit normalem Geruchssinn wurden bisher 10 inaktivierende Mutationen im TAC3 Gen gefunden. Es handelt sich dabei überwiegend um Missense-Mutationen, die zum Austausch einer Aminosäure führten. In einigen Fällen führten Mutationen zum fehlerhaften Spleißen oder zu einer Verschiebung des Leserasters. Hypo- oder Anosmie wurde als Begleiterscheinung bei diesen Patienten nicht beobachtet. Diese Mutationen im TAC3 Gen führen zu einer Unterbrechung des Neurokinin B Signalwegs. Die Mechanismen, durch die Mutationen im NKB-Signalweg GnRH-Mangel und HH verursachen, sind noch nicht klar. NKB wird jedoch in denselben Neuronen exprimiert, die Kisspeptin (KISS1 Gen) exprimieren. Inaktivierende Mutationen im KISS1 und im KISS1-Rezeptor führen ebenfalls zum IGD. Daten aus verschiedenen Studien zeigen, dass funktionell validierte seltene Sequenzvarianten innerhalb des Tachykinin-Signalwegs die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden (hpg) -Achse in der späten Embryonalen Entwicklung signifikant beeinflussen. Die Wirkung dieser gleichen Mutationen scheint jedoch mit der Zeit abzuschwächen, da ein signifikanter Anteil von Patienten, die Mutationen tragen, im Erwachsenenalter eine teilweise oder vollständige Umkehrung ihres Hypogonadotropismus zeigte.

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit ausbleibender oder inkompletter Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappen-anatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der Stimulation der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Mutationen in TAC3 Gen sind für bis zu 2% der Fälle verantwortlich. Bisher sind mindestens 10 pathogene Varianten im TAC3 Gen in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die überwiegend zum Kallmann-Syndrom und zur IGD führen. Mutationen in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im TAC3-Gen

		Genes	TAC3
Mutation Type	Missense/nonsense		7
	Splicing substitutions		2
	Regulatory substitutions		0
	Small deletions		1
	Small insertions/duplications		1
	Small indels		0
	Gross deletions		0
	Gross insertions/duplications		0
	Complex rearrangements		0
	Repeat variations		0
	TOTAL		11

HGMD Stand März 2021

Steckbrief

Zytogenetischer Ort: 12q13.3, der der lange (q) Arm von Chromosom 12 an Position 13.3 ist

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik.

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 1,6 x 11513

Tachykinin-3 Rezeptor - *TACR3* (MIM 162332)

Funktion

Das TACR3 Gen gehört zu einer Familie von Genen, die als Rezeptoren für Tachykinine (Neurokinine) fungieren. Die zu dieser Familie gehörenden Rezeptoren sind durch Bindungsdomänen für Neuropeptide am C-terminalen Ende des Proteins, einer 7 hydrophoben Transmembranregionen und der intrazellulären Wechselwirkungen mit G-Proteinen, charakterisiert. Nach Bindung des Liganden wird intrazellulär das Phosphatidylinositol-Calcium-Second-Messenger-System aktiviert. Der Ligand mit der höchste Affinität zum TACR3-Rezeptor ist das Neuropeptid Tachykinin (TAC3 Gen, Neurokinin B). Tachykinin wird vor allem in Nervenzellen des Hypothalamus gebildet und ist an der Sekretion von Gonadotropin freisetzendem Hormon beteiligt. Es wird zusammen mit Kisspeptin im Nucleus arcuatus (ARC) gebildet, in der Nähe der hypothalamischen GnRH Neuronen, die durch die Freisetzung von GnRH die Ausschüttung der Gonadotropine aus der Hypophyse während der Pubertät anstoßen. Zur Entfaltung dieser Tachykininwirkung ist die Expression des Rezeptors auf den Zielzellen erforderlich. Hohe Konzentrationen des TACR3-Rezeptors finden sich sowohl im zentralen Nervensystem als auch im Rückenmark. Zusätzlich wird dieser Rezeptor auch an verschiedenen anderen Stellen im Körper gefunden, einschließlich: Uterus, Mesenterialvene, Darmneuronen und Plazenta.

Krankheit

Inaktivierende Mutationen im TACR3 Gen führen zum hypogonadotropen hypogonadismus, einer Störung, die durch fehlende oder unvollständige sexuelle Reifung im Alter von 18 Jahren gekennzeichnet ist, in Verbindung mit niedrigen Spiegeln von zirkulierenden Gonadotropinen und Testosteron und anderen Anomalien der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. In einigen Fällen ist es mit nicht-reproduktiven Phänotypen wie Anosmie, Gaumenspalte und Innenohrschwerhörigkeit assoziiert. Anosmie oder Hyposmie steht in Zusammenhang mit der Abwesenheit oder Hypoplasie der Riechkolben Bulbus olfaktorium). Hypogonadismus ist auf einen Mangel an Gonadotropin-freisetzendem Hormon zurückzuführen und kann ausgelöst werden durch den Ausfall der im Nucleus arcuatus gebildeten Neuropeptide wie Neurokinin B und Kisspeptin 1 sowie ihrer Rezeptoren TACR3 bzw. KISSR1

Indikation

Die isolierte GnRH Defizienz (IGD) wird typischerweise bei Jugendlichen mit ausbleibender oder inkompletter Pubertät unter Verwendung biochemischer Tests diagnostiziert, die ein niedriges Serumtestosteron oder Östradiol (Hypogonadismus) anzeigen. Bei normaler Hypophysenvorderlappen-anatomie und -funktion und in Abwesenheit von sekundären Ursachen von hypogonadotropem Hypogonadismus (HH), kann auf eine komplette oder partielle Abwesenheit der Stimulation der GnRH-vermittelten Freisetzung oder Signalübermittlung auf die gonadotropen Hypophysenzellen geschlossen werden (IGD). Mutationen in TACR3 Gen sind für bis zu 2% der Fälle verantwortlich. Bisher sind mindestens 37 pathogene Varianten im TACR3 Gen in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die überwiegend zum Kallmann-Syndrom und zur IGD führen. Mutationen in mehr als 25 Genen machen etwa die Hälfte aller IGD aus. Die genetische Ursache für die verbleibenden Fälle von IGD ist unbekannt.

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im TACR3-Gen

	Genes	TACR3
Mutation Type	Missense/nonsense	33
	Splicing substitutions	3
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	3
	Small insertions/duplications	0
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	41

HGMD Stand März 2021

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 4q24, welcher der lange (q) Arm von Chromosom 4 an Position 24 ist. TACR3 ist 130.35 Kb lang und besteht aus 5 Exons. Die mRNA-Größe beträgt 1755 bp und das Protein besteht aus 465 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik

Abrechnung

Einzelgensequenzierung: EBM 6 x 11513