

Kachina Behnke
Dr. med.

Molekulargenetische Analyse des Schilddrüsenperoxidase-Gens bei Patienten mit konnataler Hypothyreose

Geboren am 8.4.1976 in Heidelberg
Staatsexamen am 14.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Heinrich

Eine nicht frühzeitig erkannte konnatale Hypothyreose führt zu einem schwer wiegenden Krankheitsbild. Weil jedoch eine rechtzeitig angefangene Therapie die Entwicklung sehr positiv beeinflussen kann, wurde die Hypothyreose in das Neugeborenen-Screening aufgenommen. Die Krankheitsrate bei Neugeborenen beträgt ungefähr 1:4000. Es gibt unterschiedliche Ätiologien der konnatalen Hypothyreose, den größten Anteil bilden die meist sporadisch auftretenden Dysgenesien. Einen mit 15-20% deutlich kleineren Anteil machen die Defekte der Hormonsynthese aus. Bei ihnen wurde ein autosomal-rezessives Vererbungsmuster nachgewiesen. Das Schlüsselenzym mit zentraler Aufgabe des Jodeinbaus und der Kopplung ist die TPO. Damit sind Veränderungen der TPO wohl als Hauptursache für Dysmorphogenese-Defekte zu benennen. Das TPO-Gen liegt auf dem Chromosom 2 und besteht aus 17 Exons, wovon die Exons 8, 9 und 10 für das katalytische Zentrum des Enzyms kodieren.

Wir untersuchten 93 Patienten mit konnataler Hypothyreose - unabhängig von ihrer Genese - mittels der PCR-SSCP-Analyse auf eine Mutation im TPO-Gen, konnten jedoch bei der Analyse der Exons 2, 8, 9, 10, 14, bei denen bisher am häufigsten Mutationen nachgewiesen wurden, keine Auffälligkeiten bestimmen. Bei der im Anschluss mit Nae I durchgeführten Restriktionsanalyse wurde bei zwei Patienten, einem davon mit angeborener Struma, eine GGCC-Duplikation im Exon 8 nachgewiesen und mittels Sequenzierung bestätigt. Diese Mutation führt durch Frameshift zu einem vorzeitigen Abbruch durch ein Stop-Kodon im Exon 9. Beide Patienten sind bezüglich der Mutation homozygot, ihre Eltern sind jeweils heterozygot. Diese Mutation ist die bisher am häufigsten beschriebene, jedoch nicht in allen ethnischen Gruppen zu finden. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ließen sich durch die SSCP-Analyse keine auffälligen Bandenmuster nachweisen, die Mutation beider Patienten befand sich im nicht für die SSCP zugänglichen Teil des Exon 8. Es bleibt abzuwarten, und hier sind weitere Untersuchungen erforderlich, ob die SSCP-Analyse allein ausreicht, um Mutationen in anderen Exons der TPO auszuschließen.