

## *Kurzinformation* *zur humangenetischen Untersuchung*

### **Achondroplasie (MIM ID #100800) infolge einer Mutation im FGFR3-Gen (MIM ID #134934)**

Die Achondroplasie ist eine klassische generalisierte Skelettdysplasie mit autosomal dominantem Erbgang und kompletter Penetranz. Homozygote Individuen sind wie Patienten mit einer thanatophoren Dysplasie nicht überlebensfähig. Die Häufigkeit wird auf 1:26.000 bis 1:28.000 Lebendgeburten geschätzt. Etwa 80 % der Fälle sind Folge einer *de novo*-Mutation, treten also sporadisch auf. Es wurde postuliert, daß diese extrem hohe Mutationsrate Folge eines Selektionsvorteils mutationspositiver Spermatozoen (Ursamenzellen) sein könnte, die im Laufe der Zeit infolge einer klonalen Expansion der mutierten Zellen einen immer größeren Anteil der reifen Spermien des alternden Mannes ausmachen würden.

Betroffene Kinder sind durch einen Minderwuchs mit Verkürzung der Extremitäten vor allem in den proximalen Segmenten charakterisiert. Die etwa gleich kurzen Finger stehen oft dreizackartig auseinander. Weitere typische Merkmale sind ein überdurchschnittlicher Schädelumfang, eine deutlich eingezogene Nasenwurzel, eine Einschränkung der Beweglichkeit des Ellbogengelenks, eine verstärkte Lumballordose, ein verengtes Becken und O-Beine. Röntgenologisch zeigen sich kurze und plumpe Röhrenknochen mit verbreiterten Metaphysen und eine verkürzte Schädelbasis. Sekundäre Komplikationen sind eine Kompression des Rückenmarks (nicht selten mit Todesfolge) und ein Hydrocephalus. Außerdem ist im Kleinkindalter eine Hypotonie typisch. Intelligenz und Lebenserwartung sind dagegen in der Regel nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt. Allerdings besteht das Risiko eines vorzeitigen Versterbens infolge einer kraniozervikalen Kompression. Deshalb sollten alle Tätigkeiten vermieden werden, bei denen es zu einem erhöhten Druck auf den Kopf kommen kann (z. B. Turm- und Trampolinspringen).

Das bei dieser Erkrankung mutierte Gen des "fibroblast growth factor"-Rezeptors 3 (FGFR3) ist auf Chromosom 4p16.3 lokalisiert. Es kodiert für ein Protein der Tyrosinkinase-Rezeptor-Familie, das während des Wachstums und der endochondralen Ossifizierung synthetisiert wird und Signale übermittelt, die die Chondrozyten zur Differenzierung anregen. Die zugrundeliegende Mutation ist in mehr als 97 % der Fälle ein Basenaustausch (meist G→A, seltener G→C) in Exon 9, der in einer Substitution der Aminosäure Glycin an Position 380 durch Arginin in der Transmembrandomäne des FGFR3 resultiert (p.Gly360Arg oder G360R). Darüberhinaus sind ein A→T-, ein A→C- und ein G→A-Austausch in Exons 6, 7 und 8 sowie eine G→T-Substitution ebenfalls in Exon 9 beschrieben, die zu einem Ersatz der Aminosäure Serin an den Positionen 217 und 279 durch Cystein (p.Ser217Cys/S217C und p.Ser279Cys/S279C) bzw. eines Glycins an der Position 346 bzw. 375 durch Glutaminsäure bzw. Cystein (p.Gly346Glu/G346E und p.Gly375Cys/G375C) und damit ebenfalls zu einer Achondroplasie führen.

Durch den Aminosäure-Austausch kommt es zu einer konstitutiven Aktivierung des mutierten Rezeptors, der der wichtigste negativ wirkende Regulator des linearen Längenwachstums der Knochen ist. Dadurch wird die Proliferationsphase dieser Zellen verkürzt, und es kommt zu einer gestörten Reifung der Chondrozyten in der Knorpelwachstumszone. Dies führt dazu, daß sich die Knorpelzellen nicht zu normalen Säulenknorpeln anordnen. Ursache der Aktivitätssteigerung soll eine um das Zweieinhalbfache gesteigerte Phosphorylierung des Nicht-Liganden-gebundenen Rezeptors sein, die wiederum Folge einer veränderten dreidimensionalen Struktur der Transmembran-Domäne des Rezeptors sein soll. Außerdem ist der mutierte Rezeptor länger aktiv, da er dem Abbau im lysosomalen Kompartiment der Zelle entgeht und dadurch eine etwa doppelt so lange Halbwertszeit besitzt wie der normale Rezeptor. Die *in vitro*-Untersuchungen zeigten auch, daß der p.Gly346Glu/G346E-Austausch wahrscheinlich doch keine pathogene Mutation ist, da er nicht zu einer verstärkten Phosphorylierung des Rezeptors führt (He et al. 2012. PLoS One 7: e34808).

Eine schwere Form der Erkrankung ist die SADDAN ("severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans")-Dysplasie, die auf eine von Exon 14 des FGFR3-Gens kodierte p.Lys650Met-/K650M-Substitution zurückzuführen ist. Etwa die Hälfte der Betroffenen versterben vor dem 21. Lebensjahr. Die sich erst später manifestierende ausgeprägte Entwicklungsverzögerung ist ein typisches Zeichen, während die gelblichen, später schwärzlichen Hautverfärbungen, die ebenfalls eine Spätkomplikation sind, auch bei Patienten mit einer klassischen Achondroplasie beobachtet werden können. Beide Symptome können also nicht für die initiale Diagnosestellung verwendet werden.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** In einer Stufendiagnostik wird zunächst das Exon 9 des FGFR3-Gens amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation vorhanden, werden in einem zweiten Schritt auch die Exons 6, 7, 8 und 14 untersucht.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen

---