

Kurzinformation ***zur humangenetischen Untersuchung***

Angeborene/erworbene Mutation des KIT-Gens (MIM ID #164920)

c-Kit (CD117) ist ein transmembranöser Rezeptor, der wie der "platelet-derived growth factor" (PDGF)-Rezeptor und der "colony-stimulating factor 1" (CSF1)-Rezeptor zur Subgruppe 3 der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen gehört. Die Bindung des dimeren Kit-Liganden (Stammzell-Faktor; SCF) führt zu einer Dimerisierung des Rezeptors und zu einer Autophosphorylierung spezifischer, im zytoplasmatischen Teil des Rezeptors gelegener Tyrosin-Reste. Folge ist eine Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden, die zum Beispiel Überleben, Proliferation, Differenzierung, Adhäsion oder Chemotaxis beeinflussen können.

c-Kit wird normalerweise von hämatopoetischen Vorläuferzellen, Mastzellen, Keimzellen, Melanozyten und den interstitiellen Cajal-Zellen des Darms synthetisiert. Eine konstitutive Aktivierung des Rezeptors hat sich bei manchen Tumoren nachweisen lassen. Dazu gehören beispielsweise die systemische Mastozytose, die akute myeloische Leukämie Subtyp M2 und M4eo, gastrointestinale Stroma-Tumore (GISTs), das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) und Keimzell-Tumore. Ursache sind sogenannte "gain-of-function"-Mutationen (z.B. Aminosäureaustausche, Deletionen und kombinierte Deletionen/Insertionen), die zu einer Liganden-unabhängigen, konstitutiven Tyrosin-Phosphorylierung und Kinase-Aktivität führen. Dadurch wird die mutierte Zelle unabhängig von Wachstumsfaktoren. Diese Mutationen werden während des Lebens erworben und sind deshalb nur in den Tumorzellen nachweisbar.

Darüberhinaus sind in der Literatur aber auch Familienmitglieder beschrieben worden, deren c-Kit-Protoonkogen-Mutation angeboren war, und die an einem benignen oder malignen GIST, systemischer Mastozytose bzw. Urticaria pigmentosa (der kutanen Manifestationsform der Mastozytose) und (in einem Teil der Fälle) an einer Hyperpigmentation des Perineums litten.

Die solitäre familiäre Mastozytose kann dagegen auch in Abwesenheit einer c-Kit-Keimbahn-Mutation auftreten. Desgleichen können sporadische GISTs auch durch Mutationen im "platelet-derived growth factor"-Rezeptor A (PDGFRA) verursacht sein.

Der autosomal dominant vererbte partielle Albinismus (Piebaldismus) ist dagegen durch Mutationen bedingt, die zu einem Verlust der c-Kit-Rezeptor-Funktion führen (z.B. Deletionen, Insertionen, Spleißstellen-Mutationen oder dominant negativ wirkende Aminosäuresubstitutionen).

Material: im Falle einer Mastozytose 5 - 10 ml EDTA-Blut oder 2 ml EDTA-KM-Aspirat (**Eilversand !**);
im Falle eines Piebaldismus 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Bei Verdacht auf eine Mastozytose wird aus den mit Hilfe eines Ficoll-Gradienten angereicherten mononukleären Zellen die RNA isoliert und mit Hilfe von "random hexamer"-Primern der komplementäre zweite Strang synthetisiert. Anschließend werden zunächst die kodierenden Regionen der Exons 17-19 analysiert, um vor allem die häufigste Ursache einer Mastozytose, die von Exon 17 kodierte D816V-Substitution, auszuschließen. Ist in den Exons 17-19 keine Alteration nachweisbar, werden in einem zweiten Schritt auch die Exons 8-11 analysiert, in denen ebenfalls bereits kausale Mutationen beschrieben worden sind.

Einschränkend ist anzumerken, daß RNA aller kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes und nicht nur der potentiell betroffenen Zellpopulation isoliert wird. Dies kann bei einer geringen Zahl mutierter Zellen in der Probe trotz Vorhandenseins einer somatischen Mutation zu einem falsch-negativen Ergebnis führen ! Geeigneter und empfohlen ist deshalb bei einer systemischen Mastozytose KM-Aspirat als Untersuchungsmaterial.

Handelt es sich dagegen um eine Hautstanze oder um einen Patienten mit V. auf Piebaldismus, wird die Diagnostik auf DNA-Ebene mittels Amplifikation und Sequenzierung der Exons durchgeführt, in denen bereits krankheitsverursachende Mutationen detektiert worden sind (Mastozytose: Exons 8, 9 10, 11 und 17; Piebaldismus: Exons 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19 und 21).

Zeitdauer: ca. ein bis drei Wochen