



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Hereditäre renale Glukosurie infolge von Mutationen im SLC5A2-Gen**

Die auch als familiäre renale Glukosurie (FRG) bezeichnete und sowohl autosomal kodominant als auch autosomal rezessiv vererbte Erkrankung ist charakterisiert durch eine abnormale Glukose-Ausscheidung trotz normaler Blutglukose-Werte und eines normalen Glukose-Toleranz-Testes. Eine massive Glukosurie (mehr als 10 g/1,73m<sup>2</sup> pro Tag bzw. 55 mmol/1,73m<sup>2</sup> pro Tag bis zu mehr als 200 g/1,73m<sup>2</sup> pro Tag bzw. 1112 mmol/1,73m<sup>2</sup> pro Tag) findet sich bei homozygoten und zusammengesetzt heterozygoten Merkmalsträgern. Patienten mit nur einem defekten Allel zeigen dagegen eine vergleichsweise nur leicht erhöhte Glukose-Ausscheidung (< 10 g/1,73m<sup>2</sup> pro Tag bzw. 55 mmol/1,73m<sup>2</sup> pro Tag). Alle Betroffenen sind trotzdem mit wenigen Ausnahmen asymptomatisch. Vereinzelt wurden eine Polyurie, Hypoglykämie und Aminoazidurie beobachtet. Die Erkrankung beruht auf einer isolierten Störung der Glukose-Reabsorption im proximalen Tubulus, die nicht von einer Hyperphosphaturie, Hyperurikosurie, Proteinurie oder metabolischen Azidose begleitet wird. Auch die glomeruläre Filtrationsrate ist normal. Die Wiederaufnahme der Glukose wird normalerweise durch zwei Transport-Protein-Systeme bewerkstelligt, die als SGLT und GLUT bezeichnet werden und gemeinsam für den transepithelialen Transport der Glukose verantwortlich sind. SGLT reabsorbiert die filtrierte Glukose über die apikale Membran der Tubulus-Epithelzellen entgegen einem Konzentrationsgradienten. Dies ist mit einem Natriumionen-Transport gekoppelt. GLUT dagegen ist für das Ausschleusen der Glukose aus der Epithelzelle zuständig. Es gibt zwei verschiedene SGLT-Isoformen, von denen SGLT2 vor allem im S1-Segment des proximalen Tubulus synthetisiert wird und rund 90 % der filtrierten Glukose reabsorbiert. SGLT1 dagegen transportiert sowohl Glukose als auch Galaktose im S3-Segment des proximalen Tubulus der Niere und vor allem in den Enterozyten der Darmwand. Strukturelle Alterationen des SGLT1 infolge von Mutationen des SLC5A1-Gens auf Chromosom 22q13.1 führen dementsprechend vorrangig zu einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, die durch saure wässrige Durchfälle nach den ersten Fütterungen charakterisiert ist. Komplikationen sind Dehydratation und Hypoglykämien. Die Glukose-Ausscheidung über die Nieren ist hingegen nur leicht erhöht. Die hereditäre renale Glukosurie ist dagegen Folge von Defekten des SGLT2, das vom SLC5A2-Gen kodiert wird. Dieses ist auf Chromosom 16p11.2 lokalisiert und besteht aus 14 Exons, die sich über 7,6 Kilobasen DNA erstrecken. Das Genprodukt ist ein 672 Aminosäuren langes Protein, das aus 14 Transmembran-Domänen besteht, während sowohl der Amino- als auch der Carboxy-Terminus in den extrazellulären Raum hineinragen. Aminosäure-Substitutionen, Spleißstellen-Mutationen und kleinere Deletionen führen zu einem Verlust der Proteinfunktion und damit gendosisabhängig zu einer milden bis massiven Glukosurie auf Grund einer geringfügig oder stark eingeschränkten Rückresorption der Glukose im proximalen Tubulus.

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

**Methode:** Zur Detektion von Mutationen im SLC5A2-Gen werden die vierzehn Exons aus der genomischen DNA des Patienten mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und die PCR-Produkte anschließend sequenziert.

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