



## VDR-Gen

<b>Akronym</b>	Vitamin D hormone receptor
<b>Synonym</b>	1,25 alpha-Dihydroxyvitamin D3 rezeptor
<b>Material</b>	<u>EDTA-Blut, 2,7 mL (Blutbildröhrchen)</u>
<b>Methode</b>	<u>NAA</u> , Genotypnachweis durch spezifische Fluoreszenzsonden
<b>Siehe auch</b>	<u>Humangenetik - Zytogenetik</u> Patienteninformationen: Osteoporose - Knochenbruchrisiko im Alter
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u>
<b>Erklärung</b>	<u>Einwilligungserklärung zur humangenetischen Untersuchung</u> <u>Declaration of consent to genetic analysis</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Molekulare Humangenetik</u>
<b>Indikation</b> Identifi- phylaxe und körperli- se.	Hereditäre Vitamin D-sensible Rachitis. Abschätzung eines Osteoporose-Risikos. Die kation möglicher Risikopatienten ermöglicht eine frühzeitige, nicht belastende Pro-Prävention im frühen Lebensalter durch Änderung der Ernährungsgewohnheiten und che Aktivität. Frühzeitige Risikobeurteilung bei Kindern mit positiver Familienanamne-
<b>Humangenetik</b>	Das auf Chromosom 12q12-q14 gelegene Vitamin D-Rezeptor-Gen umfasst einen Bereich von 63.5 kb mit 8 Exonen. Das Genprodukt, der Vitamin D-Rezeptor (Mr 48.29 kDa) ist ein intrazelluläres Polypeptid aus der Familie der strukturähnlichen nukleären Rezeptoren, zu denen auch die Steroidhormon-, Thyroideahormon-, Retinoid- und Östrogenrezeptoren zählen. Diese Rezeptoren wirken durch die Transkription spezifischer Gene. Aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit können die Hormone die Plasmamembran leicht durchdringen, sie binden an eine hydrophobe Ligandenbindungsdomäne im C-terminalen Bereich des intrazytoplasmatisch gelegenen Rezeptorpeptids. Dies führt zu einer Konformationsänderung und Aktivierung des Rezeptors. Der aktivierte Hormon-Rezeptorkomplex ist ein DNA-Bindungsprotein, das mit spezifischen Basensequenzen in den Promotorregionen der Zielgene reagiert (Hormon Response Elemente) und zusammen mit einer Reihe von Kofaktoren die Transkriptionsaktivität des entsprechenden Gens reguliert. Das Calcitriol (1,25(OH)2D3, 1,25-Dihydroxyvitamin D3, siehe 1,25(OH)2D3), ein wichtiger Regulator der Calciumhomöostase, entfaltet seine Wirkungen über die Bindung an den Vitamin D-Rezeptor. Der VDR besitzt eine C-terminale Vitamin-D (Liganden)-Bindungsdomäne sowie eine N-terminale, im Bereich von zwei Zinkfingern gelegene DNA-Bindungsdomäne. Das translatierte Protein bildet entweder ein Homodimer oder ein Heterodimer mit einem der Retinoid-X-Rezeptoren (RXR). Dieses Heterodimer wirkt als Transkriptionsfaktor an den als Vitamin D-Response-Elementen bezeichneten DNA-Abschnitten der jeweiligen Ziel-Gene (z.B. der Promotorregion des Osteocalcin-Gens). Vitamin D-Rezeptoren sind ubiquitär, sie lassen sich in den meisten Zellen nachweisen. Bisher wurden 18 verschiedene Mutationen im VDR-Gen beschrieben, die mit der hereditären Vitamin D-sensiblen Rachitis sowie mit der Entwicklung einer individuell ausgeprägten Knochendichte assoziiert sind.



## VDR-Gen

die Liganden  
den Zell  
verminder  
zu Leseras  
sen und  
Bindungsstelle oder  
durch Muta-  
tion des  
Aufnahme  
in Verbin  
RXR beein-

Die mit der hereditären Rachitis einhergehenden Mutationen betreffen entweder die DNA-Bindung oder die Aufnahme des Ligandenrezeptorkomplexes in den Zellkern. Mutationen im N- und C-terminalen Bereich des VDR-Gens können mit einer verminderten Hormonbindung einhergehen. Die Mutationen (meist Punktmutationen) führen zu Verschiebungen oder Stopp-Kodons, die einen verfrühten Translationsstopp auslösen und so verkürzte VDR-Proteine generieren, denen die C-terminale Vitamin D-Bindungsstelle oder gleichzeitig auch die DNA-Bindungsstelle fehlen. Eine defekte DNA-Bindung wird durch Mutationen hervorgerufen, die im Bereich der beiden Zinkfinger liegen, die für die Bindung des Vitamin D-Rezeptorkomplexes an die DNA von Bedeutung sind. Eine verminderte Aufnahme des Vitamin D-Rezeptorligandenkomplexes in den Zellkern wird mit Punktmutationen in Verbindung gebracht, welche die Heterodimerisierung des Vitamin D-Rezeptors mit dem RXR beeinträchtigen, einer Voraussetzung für die Aufnahme des Komplexes in den Zellkern.

Mehrere Polymorphismen des VDR-Gens, die nach Restriktionsenzymen als Apa I, Bsm I, Fok I oder Taq I bezeichnet wurden, scheinen die Ausprägung der individuellen Knochendichte zu beeinflussen. Die größte Bedeutung kommt bisher dem so genannten Bsm I-Polymorphismus zu. Träger des Genotyps bb (Allelfrequenz 30%) haben kein erhöhtes Osteoporose-Risiko, während Träger des Genotyps Bb (Allelfrequenz 45%) ein erhöhtes und Träger des Genotyps BB (Allelfrequenz 35%) ein hohes Osteoporose-Risiko besitzen. Die Allelfrequenzen sind bei verschiedenen Rassen unterschiedlich häufig. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf die europäische Bevölkerung. Personen mit dem Genotyp bb haben im Vergleich zu Personen mit dem Genotyp BB eine 2-3% höhere Knochendichte des Femur und eine 8-10% höhere Dichte der Wirbelkörper. Osteoporotische Manifestationen treten bei Frauen mit dem BB-Genotyp 10-15 Jahre früher auf als bei solchen mit dem Genotyp bb.

**Erbgang**  
dominant

Die Vitamin D-sensible hereditäre Rachitis wird rezessiv, der b/B-Polymorphismus kovererbt.

**Symptome**

Bei der hereditären Vitamin D-sensiblen Rachitis kommt es je nach Schweregrad der Mutationen zu Wachstumsretardierung, Muskelschwäche und Knochendeformitäten. Hervorstechendes Merkmal ist die totale Alopezie. Schwere genetische Veränderungen sind sehr selten. Bis 1998 wurden etwa 60 Patienten mit dieser Erkrankung beschrieben.

Bei den häufig mit Osteoporose assoziierten Polymorphismen zeigen die Merkmalsträger keine spezifischen klinischen Symptome. In höherem Lebensalter besteht die Möglichkeit der Entwicklung einer Osteoporose mit einem erhöhten Knochenbruch-Risiko.

G. Schlüter, H.P. Seelig