

Ärztliche Leitung

Dr. med. Volker von Baehr
Dr. med. Thomas Rasenack

Prof. Dr. med. Oliver Frey
Brita Gaida
Ulrike Haselbach
Dr. med. Klaus-G. Heinze
Prof. Dr. med. Berthold Hoher *
PD Dr. med. Ferdinand Hugo
Dr. med. Niels Kleinkauf
Anneta Pistioli
Dr. med. Martina Schmiedel
Andrea Thiem *

wiss. Mitarbeiter *

Dr. rer. nat. Cornelia Doebis
Dr. rer. nat. Katrin Huesker
Dr. rer. nat. Brit Kieselbach
Dr. rer. nat. Anna Klaus
Mandy Koch M. Sc.
Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn
Dr. rer. nat. Sabine Schütt

IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR
Nicolaistraße 22 - 12247 Berlin (Steglitz)

[Redacted patient information]

* keine Kassenzulassung

**Fachärzte für
Laboratoriumsmedizin
Mikrobiologie, Virologie und
Infektionsepidemiologie,
Transfusionsmedizin**



Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
Internet: www.imd-berlin.de, E-Mail: info@imd-berlin.de

Patient	Geburtsdatum/Geschl.	Tagesnummer
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Eingang: [Redacted]	Ausgang: [Redacted]	Material: EDTA-Blut

Nachweis genetischer Polymorphismen

- CYP1A1 - *1/*2A - induzierbare/erhöhte Aktivität
- NAT2 - *4/*5C oder *5D/*12A - Intermediär-Acetylierer (IA)
- GST-M1 - *0/*0 - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
- GST-P1 - V105V - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität
- GST-T1 - *1/*1 - normale Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
CYP1A1					●	
GST-M1	●					
GST-P1		●				
GST-T1				●		
NAT2			●			



Molekulargenetische Untersuchung des Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1)-Gens (OMIM*108330)

Methode: Nach Extraktion wurde die genomische DNA auf das Vorliegen der genetischen Variante CYP1A1*2A (c.6235T>C; rs4646903) mittels PCR und Schmelzkurvenanalyse analysiert.

Ergebnis:

Nachweis des Allels CYP1A1*2A heterozygot.

Beurteilung:

Das CYP1A1*2A-Allel kodiert für ein Enzym mit erhöhter Induzierbarkeit und dadurch erhöhter Aktivität. Es kann somit zur Anreicherung toxischer Metabolite führen, wenn sie von den Enzymen der Phase II des Fremdstoffmetabolismus (GST und NAT2) unzureichend weiter metabolisiert würden. Durch eine solche Anreicherung könnte die Detoxifikationsleistung des Organismus beeinträchtigt werden. Die Häufigkeit des CYP1A1*2A-Allels bei Kaukasiern beträgt ca. 5-8%.

Allgemeine Informationen:

Das CYP1A1-Enzym gehört zur Gruppe der Phase I-Enzyme und ist am Metabolismus von verschiedenen Xenobiotika wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (z.B. Benzpyren) und endogenen Substraten (z.B. Steroide) beteiligt.

Molekulargenetische Untersuchung der Glutathion-S-Transferase (GST)-Gene

GST-M1/ -P1/ -T1 (OMIM*138350; *134660; *600436)

Methode: Nach Extraktion wurde die genomische DNA mittels allelspezifischer PCR auf das Vorliegen der genetischen Varianten GST-M1*0/*0 und GST-T1*0/*0 (homozygote Deletion des GST-M1/-T1-Gens; Nullgenotyp) sowie GST-P1 p.Ile105Val (rs1695) analysiert.

Ergebnis:

GST-M1*0/*0 (kompletter Genverlust)

GST-T1+ (Gen ist vorhanden)

GST-P1 p.Val105Val (homozygot verändert)

Beurteilung:

Es wurde eine homozygote Deletion des Glutathion-S-Transferase M1-Gens nachgewiesen. Das vollständige Fehlen des Gens führt zum Verlust der entsprechenden Enzymaktivität (bei 50% der kaukasischen Bevölkerung). Die Funktionalität des Glutathion-S-Transferase-Systems ist bei Vorliegen des Ile105Val-Polymorphismus im GST-P1-Gen zusätzlich beeinträchtigt. Die kaukasische Bevölkerung besteht zu 40% aus heterozygoten und zu 10% aus homozygoten Trägern dieser Genvariante. Die Konjugation mit Glutathion an Substrate der beiden GST-Enzyme findet daher nicht bzw. nur eingeschränkt statt.

Allgemeine Informationen:

Das Glutathion-S-Transferase-System stellt eines der wichtigsten Schutzsysteme gegen Umweltschadstoffe und zellschädigende Reaktionspartner dar. Die Funktion des in mehreren Isoformen vorkommenden Enzyms besteht in der Ankopplung von Glutathion an verschiedene Substrate. Dadurch wird deren Wasserlöslichkeit zum Zwecke der Ausscheidung erhöht. Wichtigste Substrate der GSTs sind Epoxide, Chinone, Alkylhalogenide, Stilben und Schwermetalle. Bitte beachten Sie, dass bei den Entgiftungsvorgängen neben den hier untersuchten Enzymen eine Vielzahl anderer biotransformierender Enzyme beteiligt sind und dieses Ergebnis nur eine Teilinformation zur Entgiftungskapazität liefert.



Molekulargenetische Untersuchung des N-Acetyltransferase 2 (NAT2)-Gens (OMIM*612182)

Methode: Nach Extraktion genomischer DNA wurde der kodierende Bereich des NAT2-Gens mittels PCR und bidirektionaler Sequenzierung analysiert (Referenzsequenz: NG_012246.1). Die Zuordnung der NAT2-Haplotypen erfolgt anhand der in der humanen NAT2 Allel-Datenbank gelisteten Sequenzvarianten. *

* Einschränkung der Methode: Eine eindeutige Zuordnung der Haplotypen ist nicht in jedem Fall möglich, da mit der verwendeten Methode nicht bestimmt werden kann, welche Sequenzvarianten gemeinsam auf einem Chromosom liegen. Die Zuordnung des ermittelten Genotypen zu einem Phänotypen erfolgt in solchen Fällen mit der frei verfügbaren Software „NAT2PRED“ unter Einbeziehung von sechs Sequenzvarianten (Positionen: 282, 341, 481, 590, 803 und 857) im NAT2-Gen.

Ergebnis:

Die Sequenzvarianten 341T>C [rs1801280] und 803A>G [rs1208] lagen heterozygot vor.

Beurteilung:

Die oben genannten Sequenzvarianten kodieren für ein NAT2-Allel mit langsamer und ein Allel mit schneller Acetylierungskapazität (Genotyp: NAT2*4/*5C oder NAT2*5D/*12A). Personen mit diesen Genotypen gehören in die Gruppe der Intermediär-Acetylierer, die eine geringere Acetylierungskapazität aufweisen als Schnell-Acetylierer, jedoch eine deutlich höhere als Langsam-Acetylierer.

Befund wurde validiert durch:

Dr. med. Volker von Baehr
Ärztliche Leitung