

## Genmutationen lösen Cushing-Syndrom aus

**Wer am Cushing-Syndrom erkrankt, wird mit erheblichen körperlichen Veränderungen konfrontiert: Betroffene erleiden eine Gewichtszunahme am Körperstamm, entwickeln das typische «Vollmondgesicht» und den «Stiernacken», müssen mit Osteoporose, erhöhtem Blutdruck, Infektanfälligkeit und Muskelschwäche leben und weisen psychische Veränderungen auf. Neben einer längerfristigen Einnahme von Kortisonpräparaten als exogenem Trigger gibt es seltener auftretende endogene Auslöser, wie zum Beispiel Genmutationen, die in jüngster Zeit entdeckt wurden.**

Das körpereigene Hormon Adrenocorticotropin (ACTH), das in der Hypophyse produziert wird, reguliert in der Nebenniere das lebensnotwendige Stresshormon Cortisol. Bei einem endogenen Cushing-Syndrom kommt es zu einer krankhaft gesteigerten Cortisolproduktion, die unter anderem durch folgenreiche Genmutationen in endokrinen Tumorgewebe ausgelöst werden kann, wie kürzlich erschienene Forschungsarbeiten belegen – es kann die Hypophyse, aber auch die Nebenniere betreffen.

### Genmutation in Hypophysenadenom

Wie die internationale Forschergruppe um Martin Reincke vom Universitätsklinikum München berichtet, kann es in gutartigen Hypophysenadenomen zu Veränderungen im genetischen Code der Ubiquitin-spezifischen Protease 8 (USP8) kommen. USP8 ist für das Recycling beziehungsweise den Abbau nicht weiter benötigter Zelleiweiße verantwortlich. Durch die Mutation bleibt USP8 dauerhaft angeschaltet, sodass nicht mehr benötigte Epidermal-Growth-Factor-Rezeptorproteine nicht mehr abgebaut, sondern immer weiter recycelt werden. Folge dieser Kettenreaktion ist eine ungebremste ACTH-Sekretion, die zu einer übermäßigen Cortisolproduktion führt. Offenbar sind von diesem Mechanismus vorwiegend jüngere erwachsene Frauen betroffen, wie die Forscher berichten (1).

### ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom durch Genmutation in der Nebennierenrinde

Auch durch kleine endokrine Adenome oder eine Hyperplasie der Nebennierenrinde kann ein Cushing-Syndrom ausgelöst werden. Einer internationalen Arbeitsgruppe um Felix Beuschlein von

der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität München gelang nun der Nachweis, dass auch hier eine Genmutation für die Entstehung der endokrinen Erkrankung verantwortlich ist. Betroffen ist ein Gen (PRKACA), das für die Proteinkinase A kodiert, einem Enzym, das die Cortisolproduktion in der Nebenniere reguliert. Das mutierte Enzym fällt dadurch nicht etwa aus, sondern es wird aktiviert, was zu einer permanenten Freisetzung des Stresshormons führt (2, 3). Durch die Entfernung der betroffenen Nebenniere lässt sich die Krankheit heilen.

In beiden Fällen erleichtert die Kenntnis der pathogenetischen Mechanismen die Anwendung neuer diagnostischer Untersuchungsmethoden.

**CR**

#### **Literatur:**

1. Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferrau F et al.: The gene of the Ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in adenomas causing cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (7): E997–1004.
2. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G et al.: Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370 (11): 1019–1028.
3. Calebiro D, Di Dalmazi G, Bathon K, Ronchi CL, Beuschlein F: cAMP signalling in cortisol-producing adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (4): M99–106.

## Bei Reizdarmsyndrom auch an Gluten-/Weizensensitivität denken

**Das Reizdarmsyndrom (IBS) gehört zu den häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen. Betroffene leiden unter typischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Völlegefühl und weitere unspezifische Beschwerden, über die auch Zöliakiepatienten klagen. Seit einigen Jahren mehren sich Hinweise aus verschiedenen Studien, dass Gluten auch bei Reizdarm eine nicht unerhebliche Rolle spielen könnte. In der kürzlich publizierten italienischen Glutox-Studie hat sich dies erneut bestätigt (1).**

Ziel der Glutox-Studie war es, Patienten (n = 140) zwischen 18 und 75 Jahren, die an unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden litten, mittels

einer doppelblinden, plazebokontrollierten Glutenbelastung mit Cross-Over-Design auf eine Gluten-/Weizensensitivität (Non-Celiac Gluten Sensitivity, NCGS) zu untersuchen. Die Laufzeit der Studie lag bei sechs Monaten.

### Jeder fünfte Reizdarmpatient profitiert von glutenfreier Ernährung

Wie die Glutox-Studie ergab, werden die gastrointestinalen Beschwerden bei jedem fünften Reizdarmpatienten durch eine NCGS ausgelöst. Folgerichtig bessern sich die Symptome bei diesen Patienten durch Einhaltung einer streng glutenfreien Ernährung. 3 von 5 Patienten, deren Symptome zuvor auf Reizdarmsyndrom oder andere Funktionsstörungen des Gastrointestinaltrakts zurückzuführen waren, wurden durch den strikten

Glutenverzicht beschwerdefrei. Darüber hinaus reagierte 1 von 5 IBS-Patienten mit einer Verschlechterung der Symptome auf die verblindete Wiedereinführung von Gluten.

Für eine erhebliche Anzahl von IBS-Patienten bedeuten diese Studienergebnisse, dass für sie nun eine neue und einfache Möglichkeit existiert, Beschwerdefreiheit zu erreichen: eine glutenfreie Ernährung.

**CR**

**Quelle:** Pressemitteilung Dr. Schär vom 5. April 2016

#### **Literatur:**

1. Elli L, Tomba, C, Branchi F, Roncoroni L et al.: Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients* 2016; 8 (2): 84.