

# Genotyp –Phenotyp Korrelation bei MEN 2

Prof.Friedhelm Raue

Endokrinologisch, humangenetische,  
nuklearmedizinische Praxis Heidelberg

# Klassifikation der MEN 2

## *Klinisch*

- MEN 2A
- MEN 2B
- FMTC

## *Genetisch (RET-Mutation)*

- Codon spezifisch
- Aminosäure Austausch

## *Agressivität des MTC*

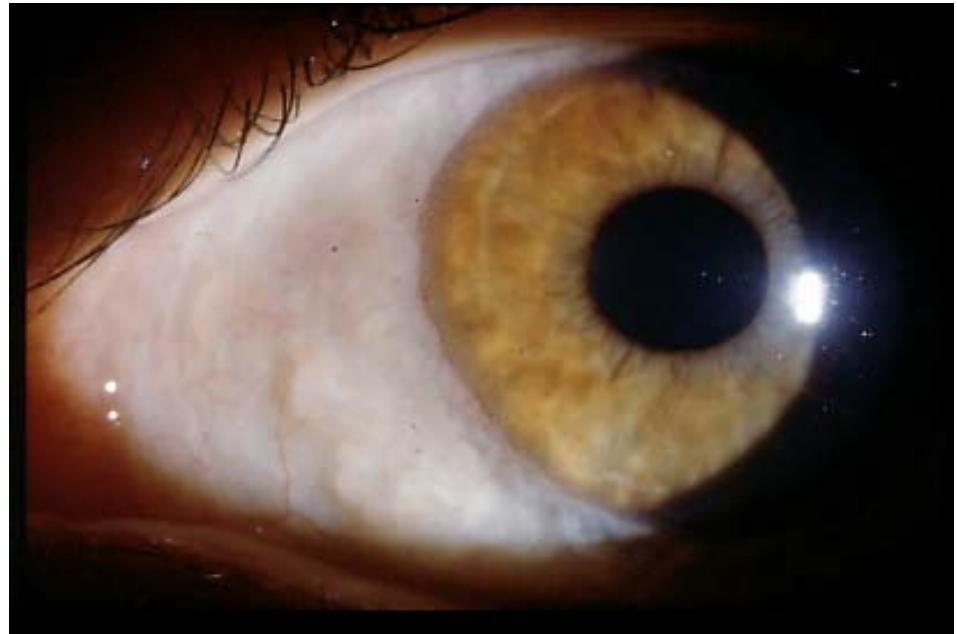
- Ebene 1 – moderat
- Ebene 2 – intermediär
- Ebene 3 - höchste

→ *Therapeutische Konsequenzen*

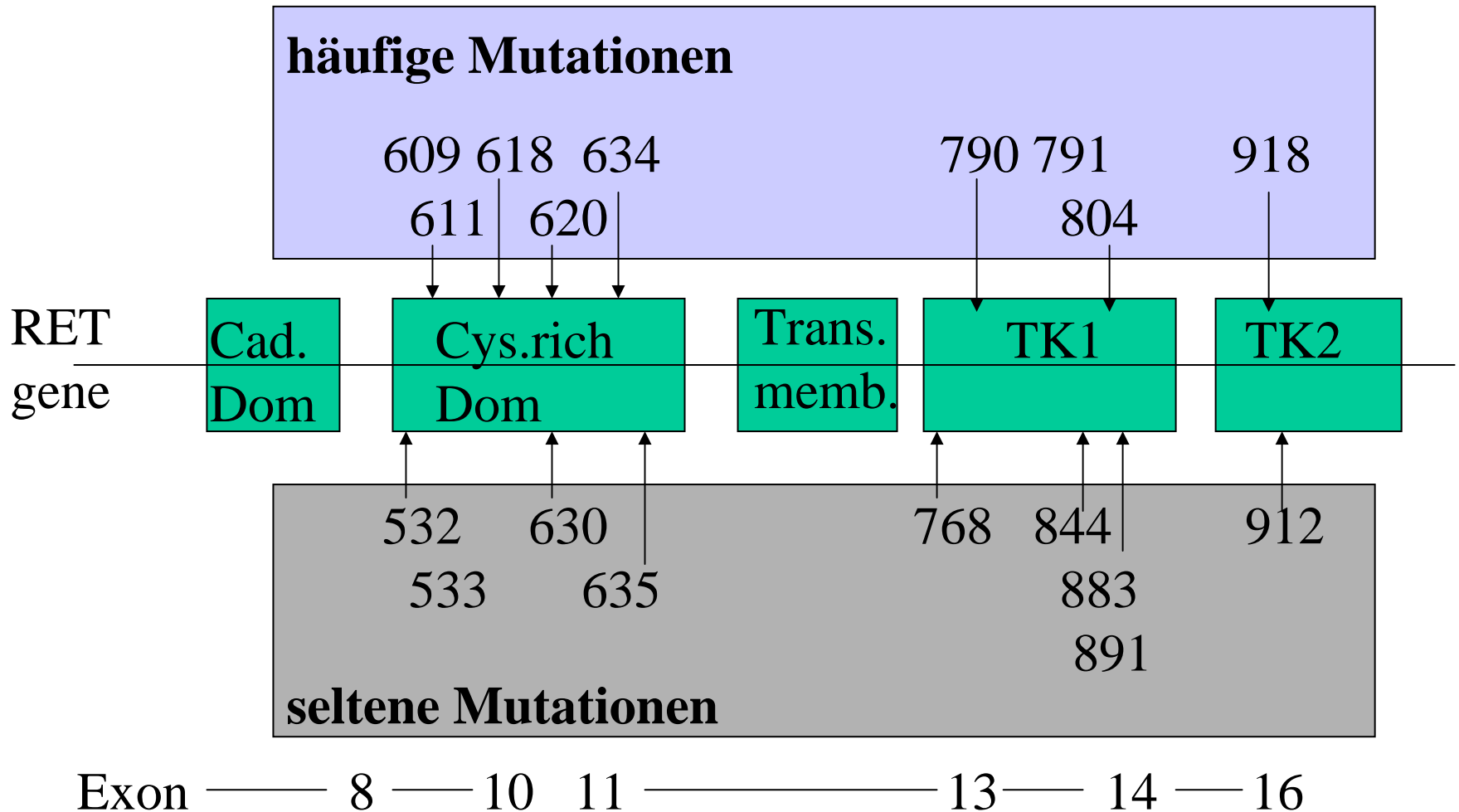
# MEN 2 Klinische Definition

		Häufigkeit
<b>MEN 2 A</b>	häufigste	<b>56%</b>
• Medulläres Schilddrüsenkarzinom	100	
• Phäochromocytom	50	
• Primärer Hyperparathyreoidismus	25	
<b>MEN 2 B</b>	seltenste	<b>9%</b>
• Medulläres Schilddrüsenkarzinom	100	
• Phäochromocytom	50	
• Ganglioneuromatose	100	
<b>FMTC</b>	mildeste	<b>34%</b>
• Medulläres Schilddrüsenkarzinom	95	

# MEN 2B Phänotyp

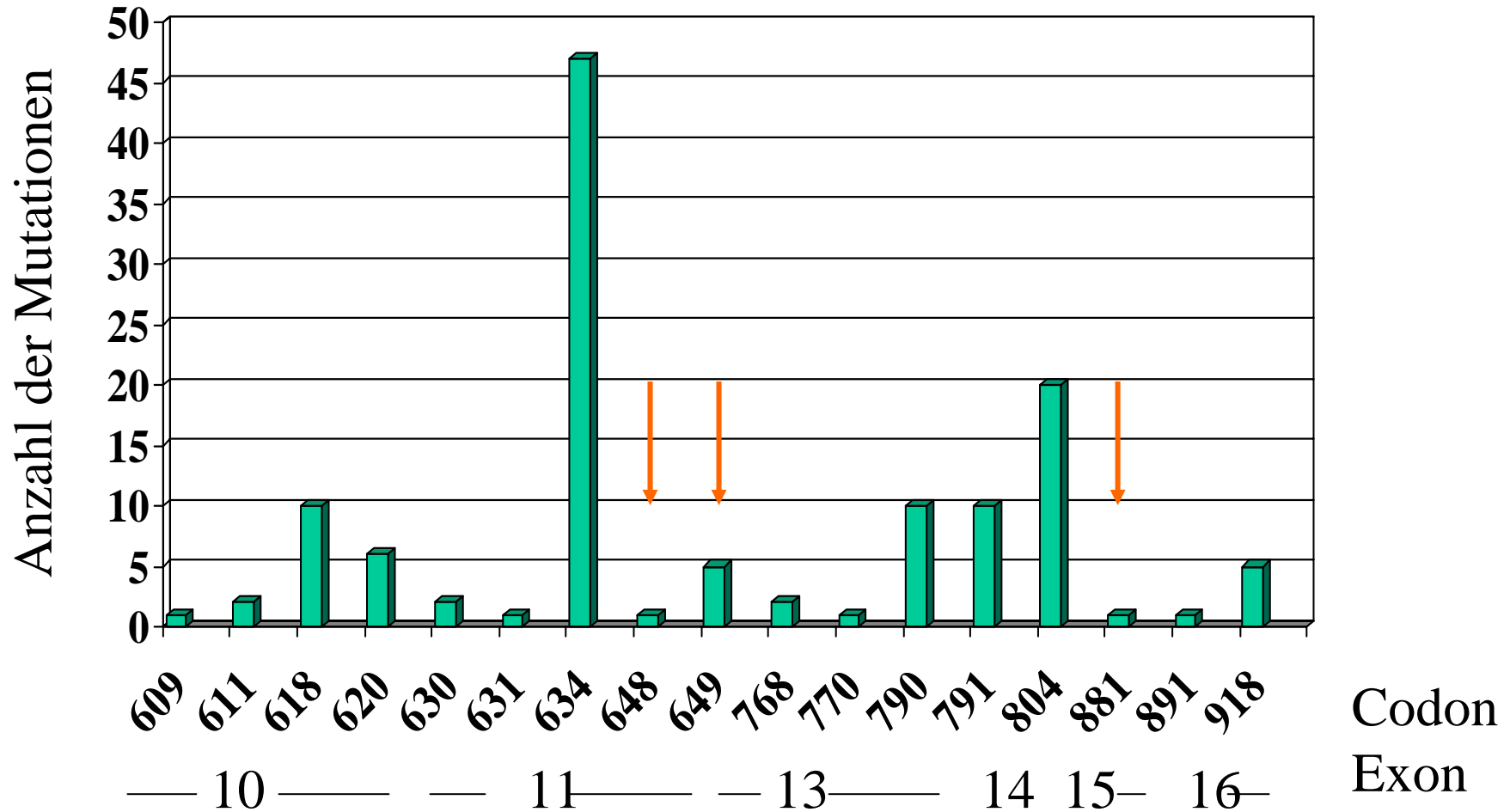


# RET Protooncogene bekannte Mutationen



# Verteilung der RET- Mutationen

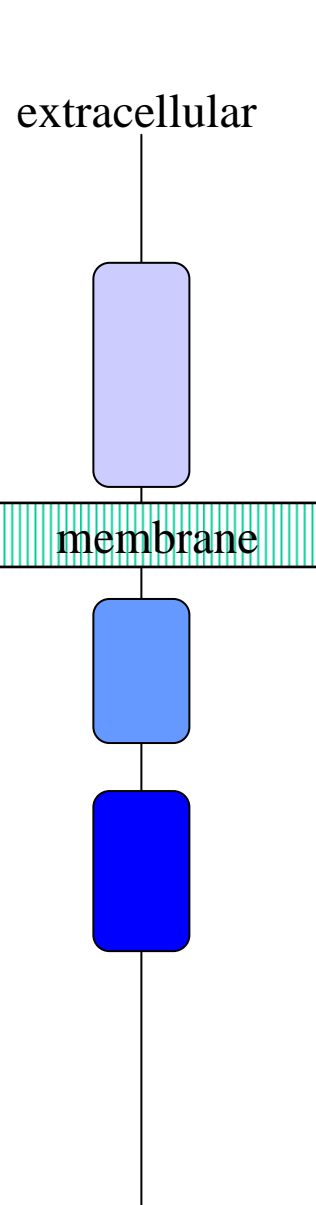
130 Familien (Molekulargenetisches Labor HD 2000-2008)



# Ursachen für die steigende Häufigkeit von Mutationen im Exon 13-15

- Genetisches Screening in allen neu entdeckten Patienten mit MTC, auch sogenannte „vermeindlich sporadischen MTC“
- Systematische Sequenzierung aller relevanten Exone, auch 13-15
- Mildes und spät auftretendes MTC
- Keine weiteren Endokrinopathien

# RET- Genotyp-Phenotyp-Korrelation



The diagram shows the RET protein structure. The extracellular domain is represented by a light purple rounded rectangle. The membrane domain is a green hatched rectangle. The intracellular domain consists of two blue rounded rectangles, one light blue and one dark blue. The protein is oriented vertically with the extracellular domain at the top and the intracellular domain at the bottom.

Exon RET	Codon	phenotype – Inzidenz(%)		
		MEN 2A	FMTC	MEN2B
5	321	?	?	
8	532,533	?	?	
10	609,611	3	12	
10	618,620	9	20	
11	630,631	-	-	
11	<u>634,635,636,649</u>	<b><u>85</u></b>	5	
13	768,781	1	5	
13	790,791	1	15	
14	804,844		<b>30</b>	<1
15	891		5	
15	883			2
16	<u>918,922</u>			<b><u>97</u></b>

# Genotyp und Phäochromozytom bzw. pHPT-Häufigkeit

Exon	Codon	Phäo-Risiko %	pHPT-Risiko %
10	609	0	0
11	618	3	3
11	634	50 (ab 10.LJ)	20-25
13	768	0	0
15	891	0	0
16	918	50	0

# Genotyp und Phäo/pHpt-Expression - Amino-Substitution -

Codon	AA	n/n	%Phäo	%pHpt
C618F	Cys-Phe	0/7	0	
C618G	Cys-Gly	5/21	24	
C618R	Cys-Arg	7/41	17	
C618Y	Cys-Tyr	0/9-0	0	
C634R	Cys-Arg	6/10	60	56
C634Y	Cys-Tyr	11/32	34	6
C634G	Cys-Gly	5/20	25	10
C634W	Cys-Trp	4/7	57	14
C634F	Cys-Phe	1/2	50	50

# Genotyp und Alter bei Diagnose MTC

RET Codon	jüngste Alter
918	9 mo
630	12 mo
634	15 mo
609	5 y
620	6 y
804	6 y
611	7 y
618	7 y
790	10 y
891	13 y

Codon abhängige Zunahme  
des Alters bei Diagnose MTC

Machens, J Intern Med 2005; 257:50.

# MEN 2 seltene Assoziationen

- Hirschsprung Erkrankung – inaktivierende Mutation im RET cong. Aganglionose, Megacolon
  - RET Mutation Codon 609, 611, 618, 620 (Exon 10)
- Cutaneous Lichen amyloides
  - RET Mutation 634

# RET – seltene Mutationen

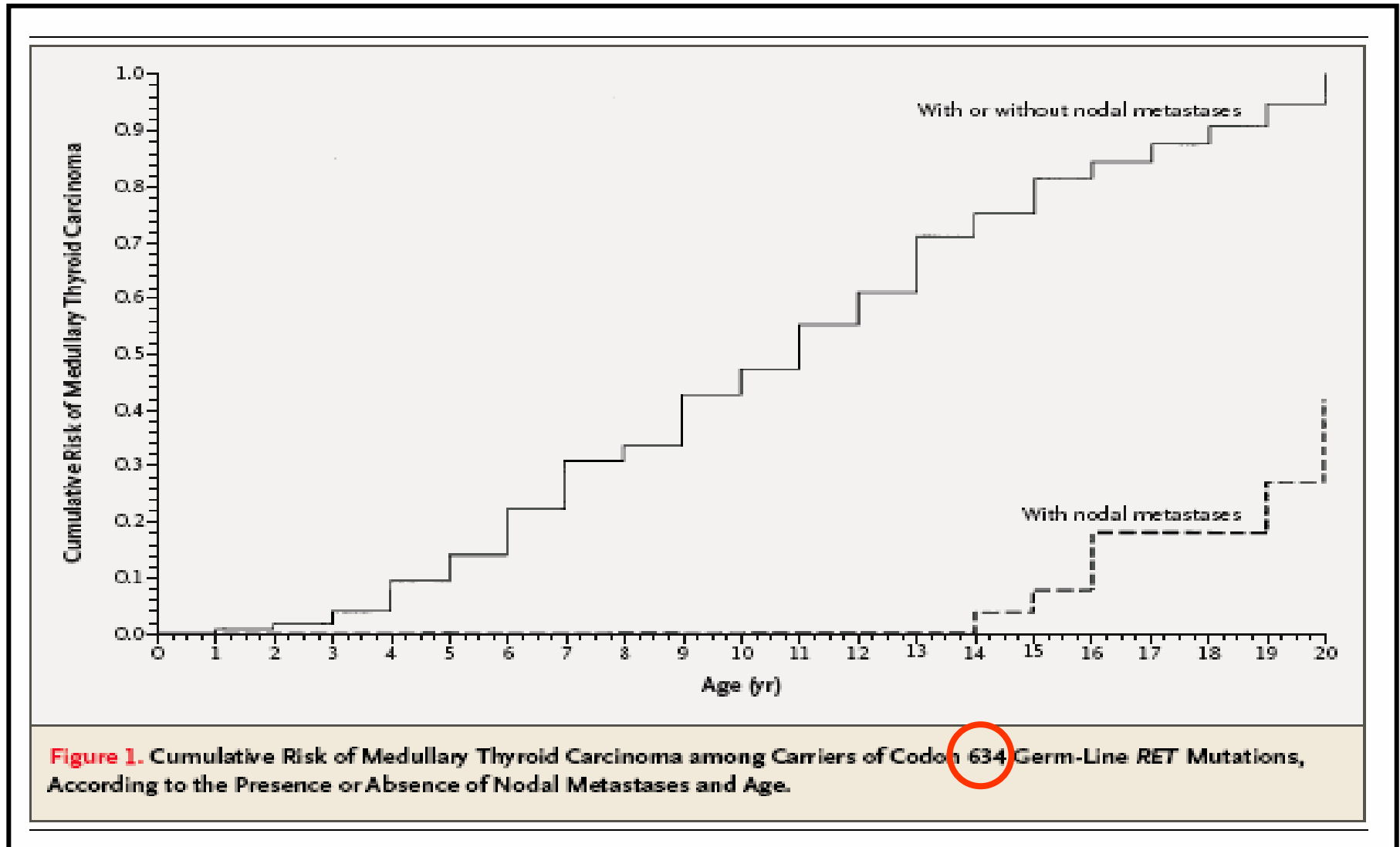
- Doppelmutationen, meist klinisch Expression der aggressiveren Mutation
- Homozygote Mutation (z.B.804)
- De novo mutation (z.B. 918 - MEN2B)
- MEN1 plus MEN 2 Mutationen, beide Krankheitsbilder nebeneinander

# Schlussfolgerung Genotyp- Phänotyp Korrelation

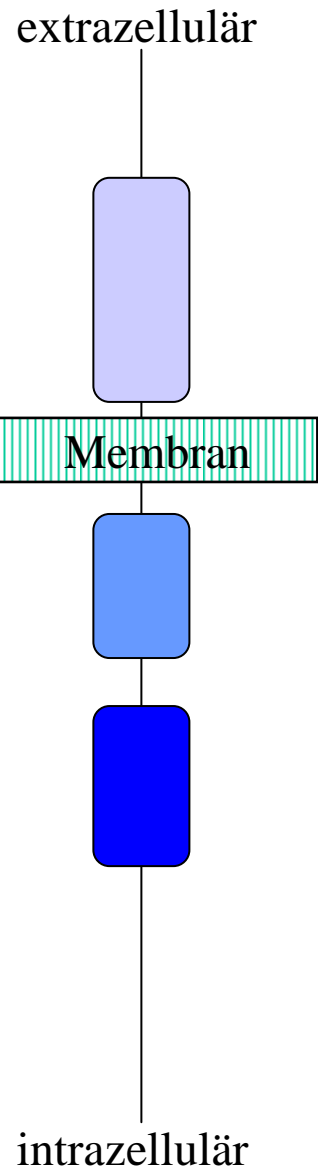
## *Codon spezifisch*

- Klinischer Phänotyp – MEN2A, MEN2B, FMTC
- Phäochromocytom Expression: Exon 10,11, bes. Codon 634 Cys-Arg
- pHpt bes. Codon 634 Cys-Arg
- Alter bei Manifestation des MTC
- Risikostratifizierung in Abhängigkeit von der biologischen Aggressivität des MTC

# kumulatives Risiko- MTC-Codon 634



# Risikogruppen der *RET* Mutationen



Exon Risiko	level 1 mäßi <b>g</b>	level 2 intermediär	level 3 hoch
10	609	611,618,620	
11	649	630,634	
13	768,790,791		
14	804,844		
15	891		883
16	912		918
Phänotyp	<b>FMTC</b>	<b>MEN 2A</b>	<b>MEN 2B</b>

# Genotyp – abhängige Prognose

	level 1	level 2	p
Pat.n/Familien n	11/6	35/22	
Mutationen	790,791,804,891	618,620,630,634	
Alter bei Dg.	11,8±5,7	11,1 ±4,3	n.s.
Histo, norm.	2	-	0,028
CCH	7	11	
MTC T1	2	21	
MTC T2	-	1	
MTC T3	-	1	
MTC Tx	-	1	
calcitonin pg/ml	13±7	48 ±66	0,01
n.PG	97 ±156	447 ±413	0,01
Geheilt/nicht geheilt	11/0	30/5	

# Konsequenzen und Probleme

- Consensus: (Brandi JCEM 2001)

level	Konsequenz
3	Thyreoidektomie im 1.LJ
2	Thyreoidektomie im 5.LJ
1	individuell, ???

- Häufigkeit der level 1 Mutation (39%)
- Wir benötigen codon-spezifische Studien zur Aggressivität des MTC bei seltenen Mutationen

# Index Patienten - level 1

mutiertes Codon	790	791	804	Signifikanzen
n	16	22	16	
Alter (Median)	57	61	53	n.s.
Histologie CCH	0	9	0	p=0,001
T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	4	6	9	
N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	9	2	4	
M <sub>1</sub>	3	0	2	
geheilt/nicht	5/11	12/4	7/7	p= 0,03

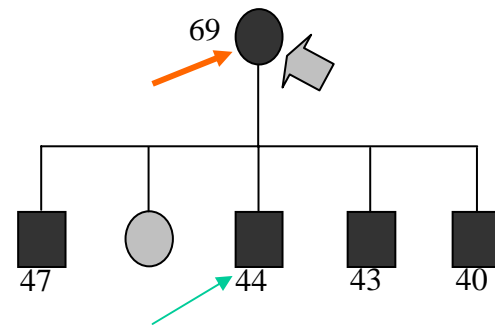
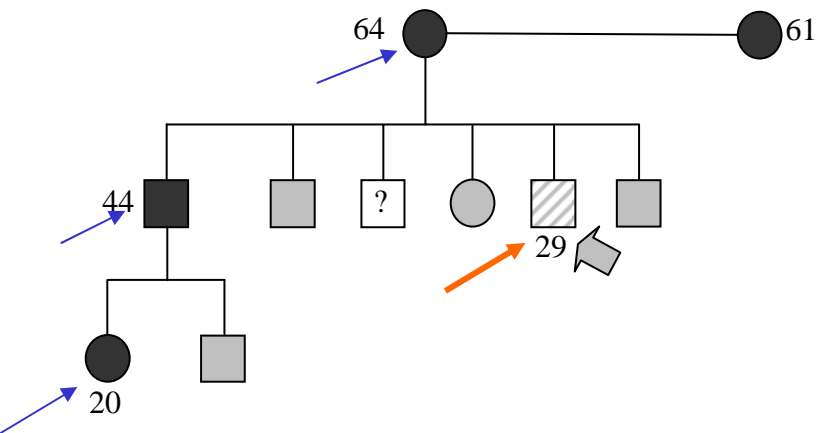
# Screening Patienten level 1

mutiertes Codon	<b>790</b>	<b>791</b>	<b>804</b>	Signifikanzen
n	31	34	34	
Alter (Median)	19	24	32	n.s.
Histologie normal	3	6	3	p=0,032
CCH	14	15	10	
T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	8	0	5	
N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	4	0	1	
M <sub>1</sub>	1	0	0	
geheilt/nicht	21/7	21/0	17/2	p= 0,015

# Zusammenfassung

- Patienten mit RET 791 Mutation haben das signifikant günstigste Tumorstadium, die höchste Heilungsrate (89%) und die beste Prognose
- Bei Patienten mit 791 Mutation kann die prophylaktische Thyreoidektomie auf das Erwachsenenalter verschoben werden

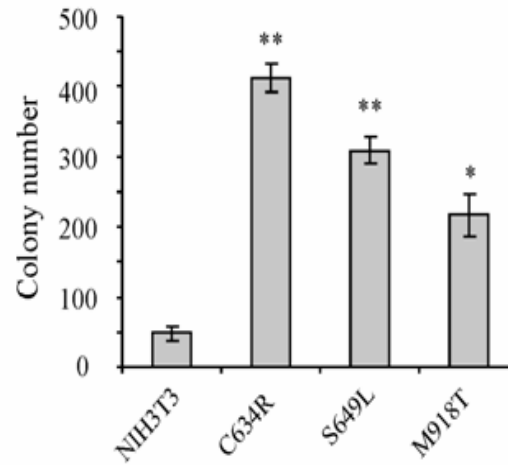
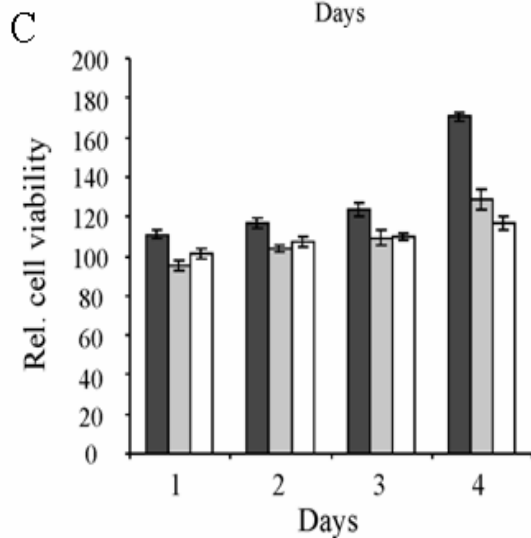
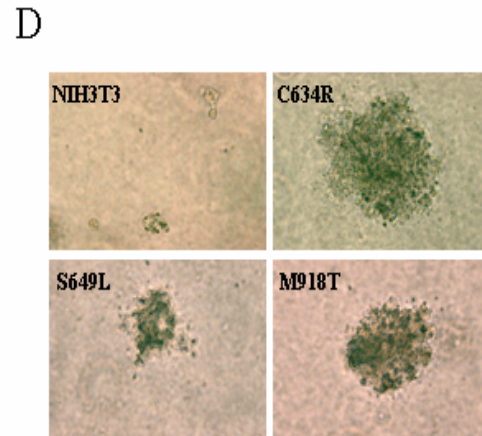
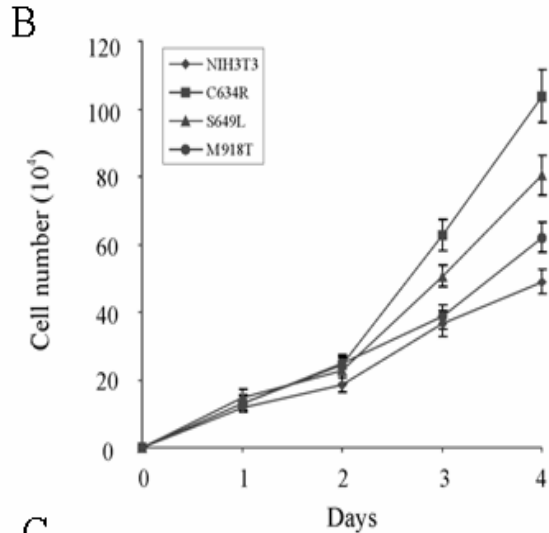
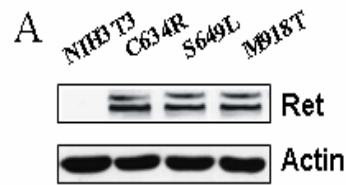
# Genotyp-Phenotyp Korrelationen RET 649 Mutation



Die RET S649L Mutation zeigt eine sich spät manifestierende, wenig aggressive Variante des MTC

- ← Index
- RET 649 Mut.Genträger
- Nicht-Genträger
- MTC
- CCH
- Normal Histologie

# In vitro Unter- suchung neuer RET- Mutationen



A. Expression of RET  
Proteins in NIH3T3 Zellen

B. Wachstumsrate

C. Viabilität

D. Kolonie bildende Aktivität

# Take home message MEN 2

- RET-Mutationsanalyse sollte bei allen Patienten mit MTC durchgeführt werden
- Eine Risikostratifizierung des MTC anhand der mutierten Codons ist möglich
- Der Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie ist codonspezifisch
- Es gibt ein codonspezifisches Risiko für andere Endokrinopathien (Phäo, pHPT)