

# Liegen möglicherweise Variationen im Anti-Müller-Hormon-Gen vor?

P. Oppelt, R. Strick, P.L. Strissel und M.W. Beckmann

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS) mit einer Inzidenz von 1 auf 4 000 weibliche Lebendgeborene ist durch das kongenitale Fehlen von Uterus, Zervix und oberer Vagina charakterisiert, das auf eine embryonale Entwicklungsstörung der Müller-Gänge zurückzuführen ist (1). In der Literatur sind familiäre Häufungen beschrieben, wenn auch ohne klare Vererbungsmuster.

MRKHS-Patientinnen zeigen einen unauffälligen Karyotyp (46,XX) und weisen normale sekundäre Geschlechtsmerkmale auf. Klinisch wird das MRKHS in folgende Subtypen unterteilt:

- Typisches MRKHS mit normal entwickelten Eileitern und Ovarien sowie normalem renalen System;
- Atypisches MRKHS: Es bestehen zusätzlich renale, ovarielle oder andere Veränderungen des Reproduktionstraktes;
- MURCS (Müllerian-Renal-Cervico-Thoracic Somite Abnormalities): Diese ausgeprägte, aber sehr seltene Form ist mit renalen oder skelettalen Veränderungen und/oder mit einer somitischen Dysplasie verbunden (2).

Die Ursache für das MRKH-Syndrom ist bis heute unbekannt. Auch genetische Veränderungen konnten bislang nicht nachgewiesen werden.

## Biologie des Reproduktionstraktes

Die genetische und entwicklungsbiologische Kontrolle des humanen weiblichen und männlichen Reproduktionstraktes in utero ist ausführlich beschrieben (3): Etwa um die 4. embryonale Woche entwickeln sich Gonaden aus mesodermalen Regionen, d.h. aus dem genitalen Brückenepithelium. Aus diesen bi-potentiellen Gonaden formen sich beim weiblichen Embryo (XX) die Müller-Gänge aus und entwickeln sich zu Uterus, Zervix und obe-

rer Vagina. Die Wolff'schen Gänge degenerieren bei fehlendem Testosteron.

Beim männlichen Embryo (XY) vereinigen sich die bi-potentiellen Gonaden zu den Wolff'schen Gängen. Die Müller-Gänge degenerieren aufgrund der Ausschüttung des Anti-Müller-Hormons (AMH), welches von den männlichen Sertoli-Zellen produziert wird.

Die skelettalen und renalen Abnormalitäten bei MRKHS-Patientinnen können – insbesondere beim MURCS-Phänotyp – damit erklärt werden, dass das Skelett vom embryonalen Mesoderm und das renale System von den Wolff'schen bzw. den mesonephritischen Gängen abstammt (3).

Ovarien können beim MRKHS vorhanden sein, weil sie sich aus primitivem Ektoderm entwickeln. Der Nachweis von ovariellen Hormonen im Serum von MRKHS-Patientinnen (Typ I) spricht für eine normale ovarielle Funktion.

## Zielsetzung der Untersuchung

Mit Hilfe der DNS-Analyse der Promotorregion des Anti-Müller-Hormon (AMH)-Gens und des Transkriptionsfaktors SOX9 sollte die Hypothese geprüft werden, ob DNS-Polymor-

phismen bzw. Variationen im AMH Promotor oder im Transkriptionsfaktor SOX9 von MRKHS-Patientin die Transkription des AMH-Gens, die Expression des AMH konstituieren und somit zur Degeneration der Müller-Gänge führen könnten.

## Material und Methoden

Es nahmen 30 MRKHS-Patientinnen an der klinisch-molekulargenetischen Studie teil. Die Patientinnen waren zwischen 16 und 36 Jahre (Median: 23,8 Jahre). Bei zwölf Patientinnen handelte es sich um ein typisches MRKHS, bei elf Patientinnen um ein atypisches MRKHS sowie sieben Fällen um einen MURCS-Phänotyp. Das Kontrollkollektiv bestand aus 48 Frauen, die mindestens ein Kind geboren hatten.

Bei allen Teilnehmerinnen wurde die Gesamt-DNS aus dem Blut isoliert. Anschließend wurden das Exon 1 und das Exon 2 von SOX9 sowie auch der AMH-Promotor inklusive eines Teils des letzten Exons des konstitutiv exprimierten Gens SF3a2 und des ersten Exons des AMH-Gens mit Hilfe einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert (Abb. 1).

Zur Verifizierung, ob es zu einer

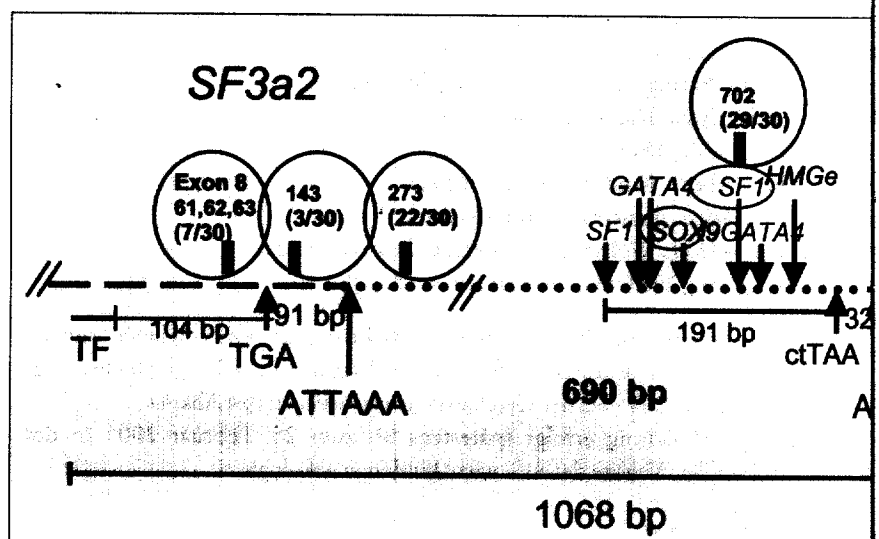


Abb. 1: Promotorregion des AMH-Gens einschließlich des letzten Exons des SF3a2-Gens und des ersten Exons des AMH-Gens.