

21. Februar 2023

Medienmitteilung

Erstbeschreibung eines seltenen genetischen Syndroms mit lebensbedrohlichem Aldosteronmangel

**Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung des Inselspitals, Universitäts-
spital Bern, und der Universität Bern, hat in Zusammenarbeit mit einem Forschungs-
team aus Frankreich im Erbgut einer jungen Patientin einen bisher unbekanntem gene-
tischen Defekt nachgewiesen. Dieser führt zu Fehlbildungen der Nebennierenrinde
und damit zu einer Unterproduktion des Hormons Aldosteron mit lebensgefährlichem
Salzverlust. Die Forschungsergebnisse wurden kürzlich im Fachjournal «The Journal
of Clinical Investigation» vorgestellt.**

Die Nebenniere ist eine Drüse, die oberhalb der Niere liegt und lebenswichtige Hormone pro-
duziert. Sie besteht aus zwei Teilen: dem Mark und der Rinde. In der äussersten Zone der
Rinde, der sogenannten Zona glomerulosa, wird das Hormon Aldosteron gebildet. Dieses
spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wasser- und Salzhaushalts. Es wird darum
auch Durst- oder Salzhormon genannt.

Aldosteronmangel führt zu Salzverlustsyndrom

Eine Unterproduktion von Aldosteron wird in der Fachsprache als Hypoaldosteronismus be-
zeichnet. Dieser kann genetisch bedingt sein oder später erworben werden. Die genetisch
bedingte Form ist sehr selten, tritt aber familiär gehäuft auf. In der Regel macht sich die Er-
krankung bereits bei Neugeborenen durch das sogenannte Salzverlustsyndrom erkennbar:
Aufgrund des Aldosteronmangels scheidet der Körper zu viel Natrium und Wasser über den
Urin aus. Unbehandelt führt dies zu heftigem Erbrechen, Austrocknung, Gedeihstörungen
und im schlimmsten Fall zum Tod.

Eine bekannte Ursache für Hypoaldosteronismus ist eine Mutation des CYP11B2-Gens. Das
Gen ist verantwortlich für die Bildung der Aldosteronsynthase, ein Enzym, das massgeblich
an der Herstellung von Aldosteron beteiligt ist. Die Genmutation hat zur Folge, dass dieser
Vorgang gestört wird. Allerdings gibt es auch andere Formen von genetisch bedingtem Al-
dosteronmangel, bei welchen das CYP11B2-Gen intakt ist. Die Ursachen für die Entstehung
dieser Formen waren bis dato unklar.

Bislang unbekannte Genmutation ist schuld

Nun ist es einem internationalen Forschungsteam unter der Leitung des Inselspitals, Univer-
sitätsspital Bern, und der Universität Bern gelungen, die Mechanismen einer dieser höchst-

seltenen Erkrankung aufzuklären. Das Team konnte bei einer Patientin mit Salzverlustsyndrom eine bislang unbekannt Mutation im LGR4-Gen nachweisen. Die junge Frau hatte das defekte Gen von beiden Eltern geerbt. Durch die Mutation wurde ein Syndrom verursacht, das mit Salzverlust, Gehörlosigkeit, Kleinwuchs, Nagelveränderungen, Nieren- und Gehirnefehlbildungen einhergeht. Bei zwei weiteren Familienangehörigen wurde das gleiche Syndrom gefunden; ausserdem verlor die Mutter der Patientin mehrere Kinder vor oder unmittelbar nach der Geburt.

In Zellmodellen konnten die Forschenden zeigen, dass durch den Gendefekt ein wichtiger Prozess in der Zelle - der sogenannte Wnt/beta-Catenin-Signalweg - gestört wird. Dieser spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Erneuerung der Zona glomerulosa, der Produktionsstätte von Aldosteron.

Mit Hilfe von Mausmodellen gelang dem Team der Nachweis, dass der defekte Signalweg tatsächlich die Ursache für die Erkrankung war. Genetisch veränderte Mäusen, bei denen das LGR4-Gen in der Nebennierenrinde abgeschaltet wurde, wiesen nicht nur eine gestörte Aktivität des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs auf. Auch die Struktur und Funktion der Zona glomerulosa war stark beschädigt und die Produktion von Aldosteron dementsprechend tief.

Weitere Mutanten am Wnt/beta-Catenin-Signalweg zu erwarten

Mit diesen Erkenntnissen leistet die Studie einen wichtigen Beitrag zu einem besseren Grundlagenverständnis der Nebennierenentwicklung. «Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, die ein defektes LGR4-Gen beim Menschen mit einer Störung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs und Schädigung der Nebennierenrinde mit Salzverlustsyndrom in Verbindung gebracht hat», berichtet die Studienleiterin Prof. Dr. med. Christa Flück, Leitende Ärztin am Inselspital. Gemäss der Medizinerin ist das defekte LGR4-Gen kein Einzelfall. «Ich erwarte, dass wir noch mehr Mutationen im Wnt/beta-Catenin-Signalweg als Ursache für bislang ungeklärte Erkrankungen mit Aldosteronmangel entdecken werden», so Flück.

Expertin

Prof. Dr. med. Christa Flück, Leitende Ärztin, Kinderklinik Bern, Inselspital, Universitätsspital Bern, und Universität Bern, Email: christa.flueck@insel.ch

Publikation

[JCI - Loss of LGR4/GPR48 causes severe neonatal salt-wasting due to disrupted WNT signaling altering adrenal zonation](#)

Link

[Kinderklinik, Inselspital, Universitätsspital Bern](#)

Medienauskunft

Kontakt via Medienstelle Insel Gruppe

Telefonnummer +41 31 632 79 25 / kommunikation@insel.ch

Die **Insel Gruppe** ist die schweizweit führende Spitalgruppe für universitäre und integrierte Medizin. Sie bietet den Menschen mittels wegweisender Qualität, Forschung, Innovation und Bildung eine umfassende Gesundheitsversorgung: in allen Lebensphasen, rund um die Uhr und am richtigen Ort. An den sechs Standorten der Gruppe (Inselhospital, Universitätsspital Bern; Aarberg; Belp; Münsingen; Riggisberg und Tiefenau) werden jährlich über 900 000 ambulante Konsultationen vorgenommen und rund 62 000 stationäre Patientinnen und Patienten nach den neuesten Therapiemethoden behandelt. Die Insel Gruppe ist Ausbildungsbetrieb für eine Vielzahl von Berufen und wichtige Institution für die Weiterbildung von jungen Ärztinnen und Ärzten. An der Insel Gruppe arbeiten über 12 000 Mitarbeitende (inkl. Lernende).

Besuchen Sie uns auch auf:

