

## Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

### Carnitin-Acyltransferase 2-Defizienz (MIM ID #255110, 600649 und 608836) infolge von Mutationen im CPT2-Gen (MIM ID #600650)

Fettsäuren werden durch  $\beta$ -Oxidation in der mitochondrialen Matrix katabolisiert, um ATP zu erzeugen. Dazu wird die reaktionsträge Fettsäure zunächst zytosolisch durch die Acyl-CoA-Synthetase mit Coenzym A zu einem Thiolester aktiviert. Der Durchtritt durch die Poren der äußeren mitochondrialen Membran erfolgt dann durch Diffusion. Um jedoch die innere mitochondriale Membran zu überwinden, muß der langkettige Fettsäurerest (14-24 C-Atome) des Acyl-CoA zunächst auf Carnitin übertragen werden, während kurz- (4-6 C-Atome) und mittelkettige (8-12 C-Atome) Fettsäuren auch durch diese Membran hindurchdiffundieren. Dies geschieht mit Hilfe der Carnitin-Acyltransferase 1 (im Englischen als Carnitin-Palmitoyltransferase I oder CPT1 bezeichnet). Dadurch entstehen Acylcarnitin und CoA-SH. Der Import über die innere Mitochondrien-Membran wird durch den Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter (CACT) bewerkstelligt, der Acylcarnitin im Austausch gegen freies Carnitin in die Mitochondrienmatrix einschleust. Durch die Carnitin-Acyltransferase 2 (im Englischen als Carnitin-Palmitoyltransferase II oder CPT2 bezeichnet) wird der langkettige Fettsäurerest dann erneut vom Acylcarnitin auf CoA übertragen, wodurch wieder Acyl-CoA sowie freies Carnitin entsteht.

Während ein primärer Mangel an Carnitin infolge eines Funktionsverlustes des Carnitin-Transporters OCTN2 zu einer klassischen Lipidspeicher-Myopathie führt, ist eine pathologische Lipidspeicherung bei Störungen des intramitochondrialen Fettsäuretransports und der  $\beta$ -Oxidation als Folge einer Defizienz der Carnitin-Acyltransferase 2, des mitochondrialen trifunktionellen Proteins (MTP) und der "very-long-chain"-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD) nur gering ausgeprägt oder nicht nachweisbar.

Die Carnitin-Acyltransferase 2-Defizienz wird autosomal rezessiv vererbt. Dem Schweregrad entsprechend werden drei verschiedene Manifestationsformen unterschieden. Die neonatale Form verläuft immer tödlich. Die betroffenen Säuglinge fallen schon bei Geburt durch Atemschwierigkeiten, eine Hypotonie und Lethargie, eine Hepatomegalie, eine Kardiomegalie (mit und ohne Arrhythmien), Krampfanfälle und eine nichtketotische Hypoglykämie auf. Die Nieren und das Gehirn können Zysten aufweisen. Die multisystemische infantile Form manifestiert sich dagegen erst in den ersten Lebensmonaten bis Lebensjahren, häufig infolge eines Triggers wie z. B. einer fiebrigen Erkältung. Typische Symptome sind wie bei der tödlichen infantilen Form eine Lethargie, Atemschwierigkeiten, Krampfanfälle sowie eine milde Hepato- und Kardiomegalie. Es kann sich eine hypoketotische Hypoglykämie, eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie entwickeln. Die Leberenzym-Werte sind in der Regel erhöht.

Die mildeste Verlaufsform beginnt dagegen im Kindes- (in etwa 70 % der Fälle zwischen 0-12 Jahren) oder im Erwachsenenalter und ist klassischerweise durch plötzliche, einzelne Myalgie-Attacken oder häufiger durch belastungsinduzierte Myalgien (in insgesamt mehr als 95 % der Fälle) sowie eine Myoglobinurie (in etwa 80-85 % der Fälle) charakterisiert (Deschauer et al. 2005. Arch Neurol. 62: 37-41). Zwischen den Attacken sind die Patienten beschwerdefrei und verspüren keine Muskelschwäche, im Gegensatz zu rund einem Viertel der Patienten mit einer McArdle-Glykogenose. Auch die CK-Konzentrationen sind im Intervall zumeist normal, ebenfalls im Gegensatz zu McArdle-Patienten. Muskelkrämpfe werden bei einer milden Carnitin-Acyltransferase 2-Defizienz nur mit einer Häufigkeit von etwa 5-10 % beobachtet, während sie beim Morbus McArdle mit mehr als 95 % der Fälle die Regel sind. Der wichtigste Triggerfaktor ist eine Muskelbelastung (in mehr als 95 % der Fälle), gefolgt von Infektionen (in ca. 50 %), Fasten oder eingeschränkter Nahrungszufuhr (in etwa 20 %) und Kälte (in rund 15 %) sowie einer Kombination mehrerer dieser auslösenden Faktoren. Histopathologisch läßt sich kein wegweisender Befund erheben. Nur in etwa der Hälfte der Fälle finden sich unspezifische Veränderungen in Form von atrophischen Muskelfasern, einer erhöhten Variabilität der Faserstärke und geringgradigen Lipideinlagerungen.

Ursache der Erkrankung sind Aminosäure-Substitutionen sowie Stopkodon-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen, die einen partiellen oder kompletten Verlust der Enzymaktivität bedingen. Die Funktionsverlust-Mutationen führen in homozygoter und zusammengesetzt heterozygoter Form zu der tödlichen neonatalen Form der Erkrankung, während die Kombination aus schwerer und milderer Mutation sowohl in der schweren multisystemischen infantilen Form als auch in der milderen Spätform resultieren kann. Mit bis zu 76 % aller mutierten Allele ist eine von Exon 3 des CPT2-Gens kodierte Serin<sub>113</sub> (TCG)→Leucin (TTG)-/p.Ser113Leu-/S113L-Substitution der häufigste genetische Defekt, mit weitem Abstand gefolgt von einem von Exon 1 kodierten Prolin<sub>50</sub> (CCC)→Histidin (CAC)-/p.Pro50His-/P50H-Austausch und einer p.Gln413fsX7-Leseraster-Mutation in Exon 4.

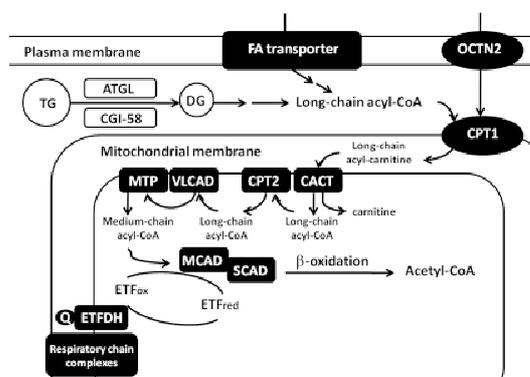


Abbildung aus: Liang und Nishino. 2010. Acta Myol. 29: 351-356

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** Die DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die fünf Exons des auf Chromosom 1p32.3 gelegenen CPT2-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. zwei Wochen