

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

## **Myoadenylatdesaminase (MAD)-Mangel infolge einer einer C→T-Punktmutation an Position 34 der AMPD1- cDNA (Muskel-Isoform; MIM ID #102770)**

Das muskelspezifische Enzym Myoadenylat-Desaminase (MAD) wandelt während der Muskeltätigkeit Adenosin-Monophosphat (AMP) in Inosin-Monophosphat (IMP) und Ammoniak um. Der in 2 – 3 % aller Muskelbiopsien nachweisbare MAD-Mangel ist der häufigste Muskelenzymdefekt des Menschen. Er kann zu einer metabolischen Myopathie führen, deren charakteristische Symptome Muskelschwäche, Krämpfe und/oder Muskelschmerzen nach körperlicher Anstrengung sind. Die Serum-Creatinkinase kann ebenfalls erhöht sein. Etwa 80 % der betroffenen Patienten werden im Kindes- und frühen Erwachsenenalter symptomatisch.

Die Sequenzierung des für dieses Protein kodierenden, 16 Exons umfassenden AMPD1-Gens auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 führte zur Entdeckung einer c.34C>T-Substitution an Nukleotid-Position 12 des Miniexons 2, die an Position 12 der Aminosäurekette ein vorzeitiges Stop-Codon generiert, das zum Abbruch der Proteinsynthese führt (p.Gln12X oder Q12X). Da das Exon 2 während der Reifung der AMPD1-mRNA jedoch physiologischerweise aus etwa 0,6 - 2 % der Transkripte herausgeschnitten wird, entsteht noch eine geringe Menge funktionsfähigen Enzyms. Die Variabilität dieses Phänomens ist eine mögliche Erklärung dafür, warum die große Mehrheit der Menschen, die für diese Mutation homozygot oder zusammen gesetzt heterozygot sind, keine Symptome aufweist.

Die c.34C>T-/Q12X-Mutation hat aber möglicherweise auch positive Auswirkungen. So läßt sich bei Patienten mit einem MAD-Mangel ein höherer Blutfluß während einer intensiven Muskelbelastung und eine schnellere Normalisation des Blutflusses in der Erholungsphase messen. Dadurch ist der Betroffene wahrscheinlich besser an akute Belastungen angepaßt und eliminiert vasoaktive Metaboliten wie z. B. Laktat schneller aus dem Skelettmuskel (Norman et al. 2008. Eur. J. Appl. Physiol. 103: 173-180). Dies ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Adenosin-Produktion zurückzuführen, die möglicherweise auch kardioprotektiv wirkt. So ist für T-Allel-Träger die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens ohne Herztransplantation nach kongestivem Herzversagen höher. Auch eine ischämischen Dysfunktion des linken Ventrikels und eine koronare Herzkrankheit überleben sie besser und länger.

Bevölkerungsuntersuchungen haben gezeigt, daß der c.34C>T-Austausch sehr häufig vorkommt. So sind etwa 17 - 26 % der europäischen Bevölkerung heterozygote Merkmalsträger, während zwischen 1,5 und 2,5 % die Mutation auf beiden Allelen aufweisen.

Die Mutation wurde in homo- und heterozygoter Form auch bei Patienten mit der sogenannten erworbenen Form der MAD-Defizienz gefunden. Möglicherweise führt bei diesen Patienten die Kombination des MAD-Mangels mit anderen genetisch bedingten oder erworbenen Muskelerkrankungen zur Manifestation der Erkrankung (Sabina. 2000. Neurol. Clin. 18: 185-194).

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten aus den kernhaltigen Zellen des Blutes wird das zwöf Nukleotide lange Exon 2 des AMPD1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Anschließend wird das Produkt mit dem Restriktionsenzym HpyCH4 IV verdaut, da es durch den c.34C>T-Nukleotidaustausch zu einem Verlust dieser Schnittstelle kommt.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen

---