



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH) infolge von Mutationen im LDLRAP1-Gen

In wahrscheinlich sehr seltenen Fällen (<1:10 Millionen) wird die Hypercholesterinämie nicht autosomal kodominant vererbt wie im Falle einer LDL-Rezeptor- oder Apolipoprotein B-100-Mutation, sondern autosomal rezessiv. Obwohl die ersten Patienten bereits in den 1960er Jahren beschrieben wurden, gelang es erst im Jahre 2001, das bei dieser Erkrankung mutierte, früher ARH genannte, jetzt als LDLRAP1 bezeichnete Gen zu identifizieren (Garcia et al. Science 292: 1394-1398). Dieses kodiert für ein LDL-Rezeptor-Adaptor-Protein, das für die Aufnahme der "low-density"-Lipoproteine (LDL) in die Zelle mitverantwortlich ist. Normalerweise sammeln sich die mit LDL beladenen Rezeptoren an bestimmten Stellen der Zellmembran (sogenannten "coated pits"), die auf der zytosolischen Seite mit dem Protein Clathrin überzogen sind. Diese "coated pits" schnüren sich von der Plasmamembran ab, bilden sog. "coated vesicles" und werden durch Endozytose von der Zelle aufgenommen. Die Clathrin-Moleküle werden abgespalten, und es entsteht ein Endosom. Durch einen Abfall des pH-Wertes innerhalb des Endosoms wird der Rezeptor vom Partikel abgekoppelt und in einem Vesikel zur Zelloberfläche zurücktransportiert, während das Endosom mit einem Lysosom fusioniert, in dem die LDL-Partikel enzymatisch abgebaut werden und aus dem Cholesterin freigesetzt wird. Das 308 Aminosäuren lange LDLRAP1 besitzt eine aminoterminal Phosphotyrosin-Bindungsdomäne (PTB; Aminosäuren 44-178), die in vielen Adaptor-Proteinen vorhanden ist. Damit interagiert es mit der zytoplasmatischen LDL-Rezeptor-Internalisierungssequenz (FDNPVY) und mit Phospholipiden wie Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP2). Außerdem weist das Protein im Carboxylterminus eine Clathrin-Bindungssequenz (LLDLE; Aminosäuren 212-216) und eine separate Bindungsregion für die β 2-Adaptin-Untereinheit des Clathrin-assoziierten Adaptor-Proteins AP-2 (Aminosäuren 252-268) auf. Für die erfolgreiche Internalisierung des LDL-Rezeptors ist sowohl die PTB-Domäne als auch die Clathrin-Bindungssequenz oder die AP2-Bindungsregion erforderlich. Die bislang identifizierten Mutationen des LDLRAP1-Gens führen in den allermeisten Fällen entweder zu einem vorzeitigen Stopp der Protein-Translation infolge eines neu entstandenen Stop-Kodons, einer Spleißstellen-Mutation, einer kleinen Insertion oder Deletion oder aber zu einer größeren Deletion oder Duplikation im Bereich des Genlokus. Auf Grund der Seltenheit dieser Defekte sind die meisten Betroffenen homozygote Träger der entsprechenden Mutation. In der Literatur sind bislang ca. 60 Patienten beschrieben, die zumeist italienischer und hier vor allem sardischer Abstammung waren. Andere Fälle wurden z. B. aus dem Libanon, Syrien, der Türkei, dem Iran, Japan sowie aus Südafrika, Amerika und England gemeldet. Als Konsequenz der LDLRAP1-Mutationen ist die Aufnahme der LDL-Partikel in die Leber gestört, während sie z. B. in Fibroblasten und möglicherweise auch in anderen Zellen ungestört abläuft. Der Phänotyp eines Patienten mit einer ARH entspricht dem eines homozygoten/zusammengesetzt heterozygoten Trägers einer LDLR-Mutation. Wie bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) finden sich tuberöse, tendinöse und planare Xanthome und in den meisten Fällen auch ein Arcus lipoides corneae und Xanthelasma. In einigen Fällen wurde zudem über Gelenkschmerzen geklagt. Die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte variieren von Patient zu Patient, sind jedoch insgesamt niedriger als bei der

homozygoten/zusammengesetzt heterozygoten FH. Das HDL-Cholesterin dagegen ist in etwa einem Drittel der Fälle stark erniedrigt, während die Triglyzerid-Werte in der Regel normal sind. Dementsprechend ist auch das Risiko einer koronaren Herzerkrankung (CAD) geringer. Im Vergleich zur homozygoten/zusammengesetzt heterozygoten FH verläuft die Bildung atherosklerotischer Plaques in der aufsteigenden Aorta und im Aortenbogen sowie im Bereich der Karotiden zeitlich verzögert. Eine Stenose der Aortenklappe scheint ebenfalls seltener zu sein. Heterozygote Träger einer LDLRAP1-Mutation besitzen häufig normale LDL-Cholesterin-Spiegel und das Myokardinfarkt-Risiko soll nicht erhöht sein. Dank ihres intakten LDL-Rezeptors und einer gesteigerten Metabolisierung der VLDL-Remnants (Tada et al. 2012. Circ. Cardiovasc. Genet. 5: 35-41) sprechen ARH-Patienten zudem deutlich besser auf eine lipidsenkende Therapie an als homozygote/zusammengesetzt heterozygote Träger einer LDLR-Mutation. Insbesondere die Kombination eines HMG-CoA-Reduktase-Hemmers mit einem Gallensäuresequestrierenden Medikament wurde erfolgreich eingesetzt.

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die neun Exons des auf Chromosom 1p36.11 gelegenen LDLRAP1-Gens amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen