



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Partielle oder komplette Apolipoprotein A-V-Defizienz infolge von Mutationen im APOA5-Gen**

Apolipoprotein A-V wurde 2001 von zwei Arbeitsgruppen erstmals beschrieben. Es ist ein 366 Aminosäuren langes Protein, das vorwiegend in der Leber synthetisiert wird. Dort moduliert es möglicherweise die Produktion der "very low density"-Lipoproteine (VLDL), da Mäuse, die dieses Gen überexprimieren, weniger VLDL produzieren. Das Protein wird zusätzlich auch sezerniert und ist in sehr geringen Konzentrationen im Plasma nachweisbar, wo es an VLDL und "high density"-Lipoproteine (HDL) gebunden ist. Die Plasma-Spiegel normolipidämischer Kaukasier liegen zwischen 24 und 406 µg/l und sind positiv mit den Triglyzerid-Spiegeln korreliert, während sie keine Assoziation mit dem Risiko einer koronaren Herzkrankheit zeigen. Die Behandlung von Typ 2-Diabetikern mit Atorvastatin führte zu einer parallelen Reduktion der Triglyzerid- und Apo A-V-Konzentrationen, und auch bei einer Sepsis sanken beide Parameter parallel zueinander ab, um in der Erholungsphase dann auch wieder gemeinsam anzusteigen. Inaktivierung des APOA5-Gens in "knock out"-Mäusen führte dagegen zu einer vierfachen Steigerung der Plasma-Triglyzeride, während die Triglyzerid-Spiegel im Falle einer Überexpression absanken. Diese inverse Korrelation ließ vermuten, daß das APOA5-Gen ein Kandidatengens für eine ungeklärte Hypertriglyzeridämie sein könnte. Dies hat sich durch die Analyse von Patienten, bei denen sich keine Lipoprotein-Lipase (LPL)- oder Apolipoprotein C-II-Defizienz nachweisen ließ, bestätigt. So beschrieben Priore Oliva et al. im Jahre 2005 (Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25: 411-417) einen neunjährigen Jungen, bei dem im Alter von 5 Jahren eine schwere Hypertriglyzeridämie mit Werten > 50 mmol/l (> 4400 mg/dl) diagnostiziert worden war und der eruptive sowie planare Xanthome aufwies. Er litt zudem wiederholt an Bauchschmerzen. Die Post-Heparin-Plasma-LPL Aktivität war um fast 25 % erniedrigt, während die Plasma-Apo C-II-Konzentration im Normbereich lag. Durch die Sequenzierung des APOA5-Gens wurde eine Glutamin148 (CAG)→Stop (TAG)/Q148X-Mutation in Exon 4 detektiert, für die der Patient infolge einer Verwandtenehe homozygot war und die zu einem Verlust der Heparin- und Lipid-Bindungsdomänen führt. Nur geringfügig später wurden von Marçais et al. (2005. J. Clin. Invest. 115: 2862-2869) zwei weitere Familien beschrieben, in denen die Hypertriglyzeridämie scheinbar nicht als autosomal rezessives, sondern als autosomal dominantes Merkmal vererbt wurde. Der Indexpatient war ein 63 Jahre alter Mann, dessen Typ V Hyperlipidämie im Alter von 38 Jahren entdeckt worden war. Seine Triglyzerid-Werte fluktuierten im Alter von 60 Jahren zwischen 10 und 40 mmol/l (ca. 900 – 3500 mg/dl) und waren therapieresistent. Eine Sequenzanalyse des APOA5-Gens führte zur Entdeckung einer ebenfalls von Exon 4 kodierten Glutamin139 (CAG)→Stop (TAG)/Q139X Mutation auf einem Allel. Die Q139X-Mutation wurde ebenfalls in heterozygoter Form bei seinem Sohn und sechs Mitgliedern einer zweiten Familie nachgewiesen. Drei der sechs Mutationsträger wiesen Triglyzeridspiegel zwischen 17 und 80 mmol/l (etwa 1700 – 7000 mg/dl) auf, während die anderen drei eher normotriglyzeridämisch waren mit Spiegeln bis maximal 2 mmol/l (entsprechend etwa 175 mg/dl). Die schwer Betroffenen wiesen im Gegensatz zu ihren „gesunden“, aber ebenfalls heterozygoten Familienmitgliedern auf dem „normalen“ Allel Sequenzvarianten auf, die mit einem erhöhten Triglyzerid-Spiegel assoziiert sind, und waren zudem Diabetiker. Für die Manifestation einer partiellen Apo A-V-Defizienz scheinen also zusätzliche prädisponierende Faktoren wie z. B. ein Triglyzerid-steigernder Haplotyp, ein Diabetes mellitus, eine Fettsucht oder eine eingeschränkte LPL-Aktivität notwendig zu sein.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die vier Exons des APOA5-Gens auf Chromosom 11q23 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

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