



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Mutationsanalyse von 32 Patienten mit Methylmalonylazidurie**

Autor: Thomas Jakob Lempp  
Institut / Klinik: Universitäts-Kinderklinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Dürken

Die Methylmalonylazidurie (MMA) ist eine seltene, kongenitale, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die bisher nicht kausal therapiert werden kann.

Charakterisiert und benannt ist sie durch die Akkumulation von Methylmalonylsäure im Blut und konsekutiv im Urin der betroffenen Patienten. Diese Akkumulation, die auch diagnostisch genutzt wird, bedingt im akuten Stadium das klinische Bild einer metabolischen Dekompensation unterschiedlichen Schweregrades und im chronischen Verlauf der Erkrankung eine funktionseinschränkende Organbelastung v.a. für Nieren und Basalganglien.

Ätiologisch ist diese Erkrankung entweder durch genetische Defekte des benötigten Enzyms Methylmalonyl-CoA-Mutase (MCM) bedingt, oder sie entsteht durch eine ebenfalls genetisch bedingte Synthesestörung des zusätzlich benötigten Koenzyms Adenosyl-Kobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>).

Die Mutationen im *MUT*-Gen können eine partiellen [mut(-)] oder totalen [mut(0)] Ausfall der Enzymfunktion verursachen.

Bei völlig ausbleibender Enzymexpression scheint eine Tendenz zu biographisch früherer Erstmanifestation und klinisch schwerwiegenderen Verläufen vorzuliegen.

Die Sequenzierung des mutase-kodierenden Gens (*MUT*) im Jahre 1990 zog die Entdeckung von bisher 171 Mutationen im Gen des Enzyms nach sich.

In der vorliegenden Arbeit wurde an einer Gruppe von 32 MMA-Patienten eine Mutationsanalyse durchgeführt. Der genetische Defekt lag bei allen Patienten im Bereich des MCM-Gens (Apoenzymdefekte). 13 davon waren im Vorfeld dieser Arbeit in einer biochemischen Analyse mit dem Phänotyp mut(-) und 19 mit dem Phänotyp mut(0) klassifiziert worden.

Im Rahmen dieser Studie wurden 62 von 64 möglichen, veränderten Allele identifiziert. Dabei fanden sich sieben bisher noch nicht beschriebene Missens-Mutationen. Diese wurden in einer Publikation im Jahre 2007 der Fachwelt vorgestellt.

In der Gruppe von 19 Patienten mit mut(0)-Phänotyp wurden drei neue Mutationen gefunden (c.427C>T /p.H143Y; c.862T>C /p.S288P; c.1361G>A /p.G454E), und in der Gruppe mit 13 Patienten des Phänotyps mut(-) wurden vier neue Mutationen entdeckt (c.299A>G /p.Y100C; c.1031C>T /p.S344F; c.1097A>G /p.N366S; c.2081G>T /p.R694L).

Durch Interpretation der Mutationsanalyse-Ergebnisse und dem Vergleich mit der bisher veröffentlichten Literatur lässt sich eine Assoziation der Mutationen p.Y100C, p.R108H; p.N366S; p.V633G; p.R694W; p.R694L und p.M700K zum mut(-)-Phänotyp herstellen.

Die Mutationen p.N219Y und p.R369H wiederum können als Mutationen beschrieben werden, die mit dem mut(0)-Phänotyp assoziiert sind.

Als weiteres Ergebnis dieser Forschungsarbeit lässt sich die, in einer jüngeren Veröffentlichung publizierte Hypothese bestätigen, dass die mut(-)-assoziierten Mutationen in Verbindung mit mut(0)-assoziierten Mutationen eine dominante Rolle in compound-heterozygoten Zelllinien spielen. Dies resultiert in diesen Fällen in mut(-)-typischen biochemischen Diagnostikmerkmalen und schließlich auch in einem milderem Krankheitsbild und einer biographisch spätere Erstmanifestation.

Die große Vielfalt der Mutationen in diesem Gen schließt die Entwicklung einer gezielten Screening-Methode zu diagnostischen Zwecken nahezu aus. Ein diagnostisch verwendbarer, so genannter „genetischer Hotspot“, der bei vergleichbaren Krankheiten die genetische Diagnostik erleichtert, scheint nicht vorzuliegen.