Alicia Hillert

Dr. med.

Epidemiology and population genetics of Phenylketonuria

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Georg Friedrich Hoffmann

Zusammenfassend erforscht diese Doktorarbeit die weltweite Prävalenz und genetische Heterogenität der angeborenen Aminosäurestoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU). Sie wird durch Mutationen im Phenylalanin-Hydroxylase-Gen verursacht. Aufgrund der Vielfalt der PAH-Varianten kann das klinische Bild betroffener Personen von leichter Hyperphenylalaninämie bis zu einem schweren klassischen Phänotyp variieren. Bisher fokussierte sich die Forschung vorwiegend auf PKU Prävalenzen einzelner Staaten und ein Versuch der Schätzung der weltweiten Krankheitslast blieb aus. Diese Studie beinhaltet eine umfassende Literaturübersicht zur Abschätzung der globalen PKU-Prävalenz, die etwa 0,45 Millionen betroffene Menschen weltweit zeigt, mit einer Prävalenz von 1 zu 23.930 Lebendgeburten. Die Schätzung ist durch die Knappheit von Daten in bestimmten Regionen begrenzt. Wenn berücksichtigt wird, dass für 257 Länder eine durchschnittliche Prävalenz verwendet wurde und besonders wenig Daten für Weltregionen mit hoher Geburtenrate und möglicherweise Inzucht vorlagen, muss von einer noch höheren Prävalenz ausgegangen werden.

Um das Wissen über kausale Varianten in diesen Weltregionen zu verbessern, muss die Bedeutung der flächendeckenden Implementierung von Neugeborenen Screenings hervorgehoben werden. In vielen Weltregionen sind die Herausforderungen von Neugeborenen Screening-Programmen nicht nur finanziell bedingt. Kulturelle, administrative und vor allem geografische Herausforderungen (große Entfernungen und Isolation) erschweren die erfolgreiche Umsetzung eines Neugeborenen Screenings. Ein großartiges Beispiel für die Auswirkungen der Einführung von Neugeborenen Screening-Programmen sind bestimmte Länder im

Nahen Osten, wie die Türkei und der Iran. Diese zeigen in bestimmten Regionen eine ähnliche, wenn nicht sogar höhere PKU-Prävalenz als in westlichen Ländern. Um mehr Wissen über andere Weltregionen zu erlangen, bleibt die Unterstützung und Verbesserung der Umsetzung des Neugeborenen Screenings eine Herausforderung für die kommenden Jahre.

Durch die Analyse großer Datenbanken mit über 16.000 PKU-Genotypen aus 17 Weltregionen konnte diese Studie regionale Unterschiede in der Krankheitsschwere und die aktuelle Verteilung der wichtigsten PAH-Varianten in verschiedenen Weltregionen aufzeigen. Während der Hauptfokus, wie in vielen vorherigen Arbeiten, auf europäischen Ländern lag, wurde auch ein Überblick über Nord- und Südamerika, Asien sowie den Nahen Osten gegeben. Global war die klassische PKU mit 62% am häufigsten, gefolgt von milder PKU mit 22% und leichter Hyperphenylalaninämie mit 16%. Die gesammelten Erkenntnisse unterstützen die frühere Annahme eines Gradienten in der Genotyp-Phänotyp-Verteilung in Europa. Während klassische PKU im Osten häufiger vorkommt, nimmt leichte PKU im Südwesten zu, und leichte Hyperphenylalaninämie ist im Süden am häufigsten.

Insgesamt konnten 758 verschiedene PKU-Varianten identifiziert werden, was die genetische Heterogenität und die interpopulationale Variabilität der PKU betont. Die häufigsten Varianten waren p.Arg408Trp (22,2%), IVS10-11G>A (6,4%) und p.Arg261Gln (5,5%). p.Arg408Trp, mit einer bemerkenswerten Allele Frequenz in den osteuropäischen und zentraleuropäischen Bevölkerungen unterstützt das zuvor vorgeschlagene Ost-West-Gefälle. Die Untersuchung mehrerer PAH-Varianten weltweit bestätigt und erweitert den zuvor angenommenen Einfluss von Migrationswellen auf die PKU-Variantenverteilung. So spiegelt sich beispielsweise die zentrale Lage Deutschlands innerhalb Europas in seinem heterogenen PAH-Spektrum wider, das möglicherweise durch historische Migrationen beeinflusst wurde. In Lateinamerika zeigt sich ein starker Einfluss der europäischen Einwanderung mit Varianten wie p.Val388Met.

Die Verteilung von Varianten und Genotypen ermöglicht ein detailliertes Verständnis der PKU-Phänotypen in verschiedenen Ländern und Weltregionen. Regionen mit überwiegend schweren Varianten zeigen eine höhere Prävalenz schwerer PKU-Phänotypen. Mit der Einführung von APVs und GPVs durch Garbade et al. wurde eine genaue Vorhersage von PKU-Phänotypen basierend auf ihrem Genotyp

möglich. Um das Risiko eines Patienten, einen bestimmten Phänotyp aufzuweisen, besser einschätzen zu können, müssen diese internationalen Datenbanken erweitert werden.

Kritisch anzumerken ist, dass die verfügbaren Informationen über die BH4-Reaktionsfähigkeit (n=5.597) in der untersuchten Stichprobe sehr begrenzt sind. In dieser Analyse wurden die PAH-Varianten sorgfältig mit einem APV bewertet, wobei Korrelationen mit den Phenylalaninwerten im Blut vor der Behandlung (in 6.115 Fällen) und den Ergebnissen von Tetrahydrobiopterin-Belastungstests (in 4.381 Fällen) hergestellt wurden. Dieser Ansatz ermöglichte die Vorhersage sowohl von genotypbasierten Phänotypen (88%) als auch von BH4-Reaktionsfähigkeiten (83%). Diese Studie erweitert nicht nur, sondern untermauert auch die Wirksamkeit der Genotypisierung bei der Vorhersage von Phänotypen und der BH4-Reaktionsfähigkeit. Infolgedessen könnte sie als Instrument für personalisierte Medizin und genetische Beratung genutzt werden.

Dennoch wurden mehrere entscheidende Faktoren, die zur phänotypischen Variation von PKU beitragen, wie die unterschiedliche hepatische Aufnahme von Phenylalanin, der Einfluss von LNAA-Transportern an der Blut-Hirn-Schranke (BBB) und Umwelteinflüsse, nicht umfassend behandelt. Um unser Verständnis dieser Aspekte zu vertiefen und folglich die Behandlung und Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose zu verbessern, sind weitere Untersuchungen unerlässlich.