

Isabelle Rinke

Dr. med.

## **Glutarazidurie Typ 1 – Eine Meta-Analyse mit molekulargenetischem Schwerpunkt**

Fach: Humangenetik

Doktormutter: Prof. Dr. sc. hum. Anna Jauch

Die Glutarazidurie Typ 1 (GA1) ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Lysin-, Hydroxylysin- und Tryptophanstoffwechsels. Sie wird durch einen Defekt des Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCD) aufgrund von pathogenen Veränderungen im Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Gen (*GCDH*-Gen) verursacht und führt unbehandelt häufig zu einer moderaten bis schweren fortschreitenden Bewegungsstörung.

Gegenstand dieser Arbeit ist eine umfassende Aufarbeitung des molekulargenetischen Hintergrunds der GA1. Grundlage hierfür bildete eine umfangreiche Literaturrecherche und die anschließende Aktualisierung der öffentlich, unentgeltlich zugänglichen GA1-Sektion der Leiden Open Source Variation Database (LOVD). In diesem Rahmen wurden Patientinnendaten aus 19 der 27 dort zuvor eingepflegten Publikationen überarbeitet und 342 neue Datensätze publizierter Patientinnen (mit Geno- und Phänotypen und 71 neuen Varianten) aus weiteren 96 Publikationen hinzugefügt. Mit Abschluss der Aktualisierung im Jahr 2019 befinden sich insgesamt 229 *GCDH*-Varianten und 523 Patientinnen aus Publikationen in der GA1-LOVD. Anhand dieses Datensatzes wurden die Art und Verteilung der Varianten im *GCDH*-Gen untersucht (1), eine Klassifizierung der Varianten bezüglich ihrer Krankheitsrelevanz vorgenommen (2), die Variantenspektren in verschiedenen Populationen erhoben (3) und eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation durchgeführt (4):

(1) Von 227 der überwiegend publizierten Varianten sind 177 Missense-, 22 Frameshift-, 9 Nonsense-, 9 Spleiß- und 6 potentielle Spleißvarianten, 4 sind Inframe-Deletionen / -Insertionen und Varianten im Start- / Stopp-Codon. Die Varianten sind inhomogen im *GCDH*-Gen lokalisiert. Häufungen zeigen sich insbesondere in den Exons 6 bis 8 sowie in Exon 11. Dies stimmt mit der Lage der bekannten funktionellen Domänen im *GCDH*-Gen überein, die sich in den Exons 6 bis 12 befinden. Allerdings kommt auch in Exon 4 eine eher hohe Variantenzahl vor und eine vergleichsweise geringe in den Exons 10 und 12. Für ausgewählte Varianten in Exon 4 wurde gezeigt, dass sie Effekte auf die Quartärstruktur der GCD und Architektur der Mitochondrien haben und Exon 12 weist nur einen relativ kleinen kodierenden Bereich auf. Nicht zuletzt ist die ermittelte Variantenverteilung vor allem ein Abbild der

Publikationslage. Weitere Erklärungsansätze bleiben zu eruieren. Insgesamt sind keine Hotspots festzustellen, auf die sich eine molekulargenetische Diagnostik begrenzen lässt.

(2) Die Krankheitsrelevanz der Varianten im *GCDH*-Gen wurde anhand der international gebräuchlichen Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics bewertet, die entsprechend der Spezifika des *GCDH*-Gens bzw. der GA1 für einige Kriterien angepasst wurden. Zwei Drittel (n=151) der klassifizierten Varianten konnten als (wahrscheinlich) pathogen eingeordnet werden, ein Drittel (n=76) als Varianten unklarer Signifikanz (VUS). Der hohe Anteil an VUS ergibt sich daraus, dass häufig wesentliche Informationen zur Klassifizierung fehlten und die angepassten Kriterien zurückhaltend vergeben wurden. Variantenbewertungen verschiedener Anwenderinnen können differieren.

(3) Das Variantenspektrum im *GCDH*-Gen wurde in 10 ausgewählten Populationen untersucht. Hierfür konnten 420 Patientinnen aus 78 Publikationen eingeschlossen werden. Das Variantenvorkommen unterscheidet sich bei den verschiedenen Populationen deutlich. Wenige Überschneidungen gibt es bei häufigen Varianten. Auch innerhalb der einzelnen Populationen ist das Bild heterogen mit vielen privaten Varianten. Ausnahmen stellen die ursprüngliche Bevölkerung Südafrikas und isolierte Populationen wie indigene Bevölkerungsgruppen und Old Order Amish dar, bei denen je nur eine Variante vorkommt. In den meisten Populationen kommt die Variante c.1204C>T p.(Arg402Trp) am häufigsten oder zweit häufigsten vor. Die Ergebnisse sind durch die relativ geringe Patientinnenanzahl limitiert.

(4) Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation schließt 105 Patientinnen (11 bis 33 Patientinnen pro Genotyp) aus 27 Publikationen ein. Sie wurde anhand der 5 häufigsten Genotypen und von neun (Human Phenotype Ontology-)Symptomklassen untersucht. Die Kohorte mit dem Genotyp c.1093G>A p.(Glu365Lys) homozygot wurde aufgrund der spärlichen Informationslage von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Für Patientinnen mit den Genotypen c.91+5G>T p.(Trp23Glufs\*11) homozygot und c.1262C>T p.(Ala421Val) homozygot ergibt sich ein eher homogenes bzw. für Patientinnen mit den Genotypen c.877G>A p.(Ala293Thr) homozygot und c.1204C>T p.(Arg402Trp) homozygot ein eher heterogenes Symptomspektrum. Bei diesen vier Kohorten kommen die Symptomklassen „Anormaler Muskeltonus“ und „Krampfanfälle“ mit statistischer Signifikanz und „Makrozephalie“ mit knapper statistischer Signifikanz unterschiedlich häufig vor. Die Aussagekraft dieser Analyse ist allerdings sehr begrenzt, da die publizierten Patientinnendaten eine unzureichende Grundlage darstellen, die Symptomklassenbildung teils einschränkt und die Fallzahl gering ist (daher auch relativ breite Konfidenzintervalle und eine geringe statistische Power). Unterschiede zwischen Kohorten mit homogenem und heterogenem

Symptomspektrum könnten zudem auch auf äußere Faktoren, wie Therapiebeginn und -schema, zurückgeführt werden. Diese können bei der GA1 großen Einfluss auf die Symptomatik haben und waren in Kohorten mit homogenerem Symptomspektrum für die meisten Patientinnen vermutlich ähnlich, bei inhomogenem Symptomspektrum eher verschieden.

---

*Die weibliche Form von Personenbezeichnungen bezieht sich auf Angehörige aller Geschlechter*