

Diagnose Gendefekt: Herausforderungen und molekulare Einblicke in das MEGD(H)EL Syndrom

Von Nina Weidacher

Etwa eines von 500 Neugeborenen leidet an einer von über hundert bekannten angeborenen Stoffwechselstörungen, die sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie erhebliche Herausforderungen mit sich bringen. Angeborene Stoffwechselstörungen sind das Resultat genetischer Veränderungen, die entweder von den Eltern vererbt oder durch spontane Mutationen im Mutterleib neu entstehen können. Letztere treten zufällig auf und sind daher nicht vorhersehbar. Da etwa jedes 500. Kind betroffen ist, gehören Neugeborenen-Screenings, die derzeit 25 häufige Stoffwechselerkrankungen und weitere Erkrankungen wie Cystische Fibrose und spinale Muskelatrophie erfassen, zur Standardprozedur bei Neugeborenen. Das ursprünglich 1966 zur Früherkennung von Phenylketonurie (PKU) eingeführte Screening ermöglicht heute eine rechtzeitige Diagnose und frühzeitige Therapie von mehreren Stoffwechselkrankheiten.

Im Falle von PKU, einer Stoffwechselstörung, bei der die Aminosäure Phenylalanin nicht abgebaut werden kann, reicht eine lebenslange phenylalanin-arme Diät aus, um ein gesundes Leben zu ermöglichen. Wird die Krankheit nicht erkannt, kommt es bereits im ersten Lebensjahr zur toxischen Akkumulation von Phenylalanin in Blut und Gehirn und in Folge dessen zu schweren neurologischen Schäden und geistiger Entwicklungsverzögerung.

Im Gegensatz dazu ist das MEGD(H)EL-Syndrom eine der hundert bekannten Stoffwechselstörungen, die nicht durch das Neugeborenen-Screening erfasst werden. Die Erkrankung zeigt sich oft bereits kurz nach der Geburt durch niedrige Blutzuckerwerte, Leberfunktionsstörungen und erhöhte Laktatwerte im Blut. Später manifestieren sich weitere Symptome wie die Akkumulation von 3-Methylglutaconsäure, Taubheit, Hepatopathie, Enzephalopathie sowie das sogenannte Leigh-like-Syndrom. Trotz der schweren Beeinträchtigung der Patienten gibt es bis dato keine Therapie. Der Hauptgrund hierfür ist das unzureichende Verständnis für die Funktion des Enzyms SERAC1, dessen genetische Veränderung die Ursache der Erkrankung ist.

Dem Enzym SERAC1 werden verschiedene Funktionen zugeschrieben, die in ihrer Gesamtheit die Funktion der Mitochondrien – der Kraftwerke unserer Zellen – beeinflussen. Unter anderem führt der Verlust der Enzymfunktion zu einer Beeinträchtigung des Serin-Transports in die Mitochondrien und in weiterer Folge zur Verringerung der mitochondrialen DNA. Bisherige Studien zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der genauen zellulären Lokalisation von SERAC1 und seiner womöglich entscheidenden Rolle im Phosphatidylglycerin-Stoffwechsel. Die Aufklärung von SERAC1's vollständiger Funktion wäre daher ein entscheidender Schritt, die Symptomatik des MEGD(H)EL Syndroms zu verstehen sowie Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Ein tiefgreifendes Verständnis der molekularen Ursachen dieser und anderer genetischer Erkrankungen ist daher entscheidend, um die Auswirkungen solcher Gendefekte besser zu verstehen. Langfristig könnte dies nicht nur neue Therapieansätze ermöglichen, sondern auch verbesserte Diagnosemethoden, die eine frühzeitige Erkennung unabhängig von einer genetischen Analyse erlauben.

Literaturverzeichnis

Fang, H., Xie, A., Du, M., Li, X., Yang, K., Fu, Y., Yuan, X., Fan, R., Yu, W., Zhou, Z., Sang, T., Nie, K., Li, J., Zhao, Q., Chen, Z., Yang, Y., Hong, C. & Lyu, J. (2022) SERAC1 is a component of the mitochondrial serine transporter complex required for the maintenance of mitochondrial DNA. *Sci Transl Med*, 14(634).

Ferreira, C.R. & van Karnebeek, C.D.M., 2019. Inborn errors of metabolism. *Handbook of Clinical Neurology*, 162, pp.449–481.

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, 2024. Neugeborenen-Screening: Erkrankungen. *Medizinische Universität Wien*. Available at: <https://kinder-jugendheilkunde.meduniwien.ac.at/ueber-uns/neugeborenen-screening/erkrankungen/> [Accessed 5 Feb. 2025].

Wortmann, S. B., Vaz, F. M., Gardeitchik, T., Vissers, L. E., Renkema, G. H., Schuurs-Hoeijmakers, J. H., Kulik, W., Lammens, M., Christin, C., Kluijtmans, L. A., Rodenburg, R. J., Nijtmans, L. G., Grunewald, A., Klein, C., Gerhold, J. M., Kozicz, T., van Hasselt, P. M., Harakalova, M., Kloosterman, W., Baric, I., Pronicka, E., Ucar, S. K., Naess, K., Singhal, K. K., Krumina, Z., Gilissen, C., van Bokhoven, H., Veltman, J. A., Smeitink, J. A., Lefeber, D. J., Spelbrink, J. N., Wevers, R. A., Morava, E. & de Brouwer, A. P. (2012) Mutations in the phospholipid remodeling gene SERAC1 impair mitochondrial function and intracellular cholesterol trafficking and cause dystonia and deafness. *Nat Genet*, 44(7), 797-802.

Zschocke, J., 2012. Neugeborenenenscreening als eine Form der prädiktiven genetischen Testung: Prinzipien und Herausforderungen. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 162, pp.168–175.

Zschocke, J. & Hoffmann, G.F., 2021. *Vademecum Metabolicum*. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme.