

Untersuchung von Funktionsstörungen des Lipidstoffwechsels bei Patienten mit CAMRQ-Syndrom

Studienleitung

Priv.-Doz. Dr. Martina Zandl-Lang

Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz,
Auenbruggerplatz 34/II, 8036 Graz; martina.zandl@medunigraz.at

Tel: +43-316-385-80453

Prof. Dr. Barbara Plecko

Abteilungsleiterin Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz,
Auenbruggerplatz 34/II, 8036 Graz; barbara.plecko@medunigraz.at

Tel: +43-316-385-12679

Ziel der Studie

Diese Studie untersucht verschiedene Formen des CAMRQ-Syndroms durch den Vergleich der Funktion von ATP8A2 und anderen CAMRQ-assoziierten Gendefekten in iPSC-abgeleiteten Neuronen. Wir untersuchen den Lipidstoffwechsel, Cholesterinefflux, erstellen Multiomics-Profile, führen mitochondriale Funktionsanalysen durch und setzen Elektronenmikroskopie ein. Die Ergebnisse könnten sowohl das Verständnis dieser Krankheit vertiefen, als auch allgemeine Einblicke in die Rolle von Phospholipid-Flippasen in der neuronalen Gesundheit liefern.

Hintergrund

Das CAMRQ-Syndrom umfasst eine heterogene Gruppe genetischer Störungen mit gemeinsamen Merkmalen wie Ataxie, geistiger Retardierung und Gleichgewichtsstörungen. Es wird autosomal rezessiv vererbt und bisher sind vier verschiedene Varianten dieses Syndroms (Typ I-IV) bekannt, die sich sowohl klinisch, als auch genetisch unterscheiden. Dazu zählen: Very Low Density Lipoprotein Receptor (VLDL, Typ I), WD Repeat Domain 81 (WDR81, Typ II), Carbonic Anhydrase 8 (CA8, Typ III) und ATPase Phospholipid Transporting 8A2 (ATP8A2, Typ IV) [1–4].

Angesichts der entscheidenden Rolle des Lipidstoffwechsels im zentralen Nervensystem und der direkten Assoziation von CAMRQ1 und CAMRQ4 mit

Mutationen in Genen, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind, zielt diese Studie darauf ab, Zusammenhänge zwischen einem veränderten Lipidstoffwechsel und dem CAMRQ-Syndrom zu untersuchen. Ein spezieller Fokus dieser Studie liegt auf ATP8A2, einem essenziellen Bestandteil des P4-ATPase-Flippase-Komplexes, der für den Transport von Phospholipiden wie PS und PE verantwortlich ist [3]. Dies ist entscheidend für die neuronale Zellfunktion und -kommunikation, sowie Vesikelbildung, Lipidsignalisierung und Membranintegrität. Ein Mangel an ATP8A2 führt zu Apoptose und hat unmittelbare Konsequenzen für die neuronale Stabilität, insbesondere im Kleinhirn und motorischen System, was mit den Symptomen des CAMRQ4-Syndroms assoziiert ist.

Welches Patientenmaterial wird benötigt?

Wir benötigen **kultivierte Fibroblasten von CAMRQ-Patienten (Typ 1-4)**.

Falls verfügbar, **Plasma** im nüchternen Zustand (mindestens 4 Stunden) und **Liquor (CSF)** des Patienten.

Betreuen Sie Patient*innen mit CAMRQ-Syndrom, bitten wir um Rückmeldung an ESNEK. Ihre Anfrage wird direkt an die Studienleitung weitergeleitet.

Literatur

1. Glass HC, Boycott KM, Adams C, Barlow K, Scott JN, Chudley AE, et al. Autosomal recessive cerebellar hypoplasia in the Hutterite population. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:691–5.
2. Kaiyrzhanov R, Ortigoza-Escobar JD, Stringer BW, Ganieva M, Gowda VK, Srinivasan VM, et al. Clinical and Molecular Spectrum of Autosomal Recessive CA8-Related Cerebellar Ataxia. *Mov Disord.* 2024;39:983–95.
3. McMillan HJ, Telegrafi A, Singleton A, Cho MT, Lelli D, Lynn FC, et al. Recessive mutations in ATP8A2 cause severe hypotonia, cognitive impairment, hyperkinetic movement disorders and progressive optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:86.
4. Alazami AM, Patel N, Shamseldin HE, Anazi S, Al-Dosari MS, Alzahrani F, et al. Accelerating novel candidate gene discovery in neurogenetic disorders via whole-exome sequencing of prescreened multiplex consanguineous families. *Cell Rep.* 2015;10:148–61.