

Rectificatie

Door een fout in het drukproces werd de hieronder afgedrukte postersamenvatting niet opgenomen in het maart-nummer 1996 van het Ned Tijdschr Klin Chem.

Stoornissen in het intermediaire metabolisme

79. Mitochondriale carnitine/acylcarnitine translocator deficiëntie: Ontwikkeling van nieuwe methoden t.b.v. post- en prenatale diagnostiek

B.S. JAKOBS, J.P.N. RUITER, L. IJLST en R.J.A. WANDERS

Academisch Medisch Centrum, Klinische Chemie en Kindergeneeskunde, Amsterdam

Vetzuren zijn een belangrijke bron van energie voor verschillende weefsels waarbij vetzuren direct als oxideerbaar substraat kunnen fungeren (zoals in het hart) of indirect als ketonlichamen die uit vetzuren gevormd worden in de lever. Een erfelijk defect in de mitochondriale vetzuur β -oxidatie is geassocieerd met een potentieel levensbedreigende hypoketotische hypoglycemie die kan leiden tot plotselinge dood. Daarnaast is er bij patiënten met een defect op het niveau van de oxidatie van lang-keten vetzuren sprake van ernstige cardiomyopathie.

Gezien het levensbedreigende karakter van erfelijke vetzuur β -oxidatie deficiënties is snelle diagnostiek gewenst om aldus tot interventie te komen. In ons centrum wordt daartoe in lymfocyten de β -oxidatie van een aantal vetzuren (alle voorzien van een tritium-label) bepaald te weten phenylpropionzuur, myristinezuur en palmitinezuur. Met deze techniek zijn gedurende de laatste jaren een groot aantal patiënten geïdentificeerd. Middels gedetailleerd onderzoek m.n. in fibroblasten is in deze patiënten vastgesteld op welk niveau het enzymdefect ligt.

Gedurende dit onderzoek zijn wij gestoten op een 5-tal patiënten met een deficiënte lang-keten vetzuur β -oxidatie doch normale activiteit voor alle lang-keten β -oxidatie enzymen te weten carnitine palmitoyltransferase I en II, zeer-

lang-keten acyl-CoA dehydrogenase, trifunctioneel eiwit, etc. Al deze gegevens overziend zouden we hier te maken kunnen hebben met een defect op het niveau van de mitochondriale carnitine/acylcarnitine-carrier, waarvan slechts een enkele patiënt beschreven is. Biochemische identificatie van dit defect is uiterst problematisch (zie Stanley et al. N Engl J Med 1992; 327: 19-23) en kan eigenlijk alleen betrouwbaar geschieden d.m.v. complementatie-analyse (zie Brivet et al. J Inher Metab Dis 1994; 17: 271-274).

Wij hebben nu een nieuwe methode opgezet die directe bepaling van de mitochondriale carnitine/acylcarnitine-carrier toelaat. Deze methode is gebaseerd op onze bevinding dat er géén vorming van CO_2 is in translocator deficiënte cellen geïncubeerd met het vertakte keten vetzuur pristaanzuur (3,7,11,15-tetramethylpentadecaanzuur) i.t.t. de situatie in normale cellen. Deze bevinding suggereerde dat het in peroxisomen uit pristaanzuur gegenereerde propionylcarnitine de mitochondriale carnitine/acylcarnitine nodig heeft voor opname in mitochondriën. Op basis hiervan hebben wij een directe assay ontwikkeld ter bepaling van translocator activiteit gebaseerd op meting van de CO_2 -productie uit acetyl- of propionylcarnitine in cellen gepermeabiliseerd met digitonine. Deze methode hebben wij recent gebruikt t.b.v. de prenatale diagnostiek van dit defect.