

Informationen zu wichtigen gendiagnostischen Untersuchungen *Genetischer Hintergrund und diagnostischer Aussagewert*

1. Thrombophiliediagnostik

1.1 Faktor V Leiden-Mutation

Die *Resistenz gegen die gerinungshemmende Wirkung von aktiviertem Protein C (APC)* ist der häufigste genetische Risikofaktor für venöse Thrombosen und wird in den weitaus meisten Fällen durch eine Punktmutation im Faktor V-Gen verursacht. 30 bis zu 50 % der Thrombosepatienten sind Träger dieser Mutation. Während Homozygotie für die Faktor V Leiden-Mutation relativ selten ist, sind 5 bis 10 % der westlichen Bevölkerung *heterozygote Träger* des Allels. Dadurch erhöht sich das individuelle *Thromboserisiko* um den *Faktor 5 bis 8*, bei *homozygoter Mutation* um den *Faktor 80*. Das Thromboserisiko vergrößert sich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren, wie durch Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Rauchen, fortgeschrittenes Lebensalter oder, insbesondere, bei Vorliegen weiterer thrombogener Mutationen des Gerinnungssystems (Prothrombin 20210-Mutation, Methylen-Tetrahydrofolat-reduktase-Mutation u.a.).

Bei Frauen mit Faktor V Leiden-Mutation finden sich gehäuft *habituelle Aborte*.

1.2 Prothrombin-(Faktor II)-Mutation

An der Position 20210 der 3'-nichttranslatierten Region des *Prothrombingens* konnte ein Einzelnukleotidpolymorphismus identifiziert werden, der mit *erhöhten Prothrombinspiegeln* assoziiert ist. Wahrscheinlich kommt es dadurch zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes. Jedenfalls ist der Nachweis der Prothrombin-Mutation mit einer erhöhten Prävalenz von venösen Thrombosen verbunden. Etwa 2 % der westlichen Bevölkerung sind heterozygote Träger der Mutation; bei Thrombosepatienten wird diese Mutation in 6 % gefunden. Das *Risiko für venöse Thrombosen* bei *Mutation in heterozygoter Form* ist um das *Dreifache erhöht*. Häufig ist bei Patienten mit einer Familienanamnese für Thrombosen die Prothrombin-Mutation zusammen mit der Faktor V-Leiden-Mutation zu finden.

1.3 Methylentetrahydrofolatreduktase-Mutation (C677T)

Erhöhte Serumkonzentrationen von *Homocystein* sind ein *Risikofaktor* für *venöse Thrombosen* und vor allem für *atherosklerotische Gefäßveränderungen*. Ein Polymorphismus im Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Gen führt zu einer *thermolabilen Form des Enzyms mit reduzierter Aktivität*. Dies führt zu einem verminderten Folsäurerecycling und damit zu erhöhten Homocystein-spiegeln. Die Mutation kommt auch in homozygoter Form häufig, bei etwa 10 % der Bevölkerung vor. *Homozygotie* erhöht die *Wahrscheinlichkeit für venöse Thrombosen um den Faktor 3* und das *Risiko für arterielle Verschlüsse etwa um den Faktor 6*.

Die Bestimmung dieser Mutation kann die Bestimmung der Homocystein-konzentration im Serum ergänzen. Sie ist naturgemäß definitiv und auch mit älterem Probenmaterial problemlos durchzuführen.

1.4 Faktor VII R353Q-Mutation mit Verminderung der Faktor VII-Aktivität

Eine *höhere Faktor VII-Aktivität hat prokoagulatorischen Einfluss* und ist signifikant *mit der Häufigkeit von KHK und Myokardinfarkt assoziiert*. Die Messung geringer Variationen der Faktor VII-Aktivität ist analytisch problematisch und unterliegt, anders als genetische Untersuchungen, einer ganzen Reihe von präanalytischen Störfaktoren. Die Genotypen RR finden sich bei etwa 60 %, RQ bei 35 % und QQ bei 5 % der Bevölkerung. Die *R353Q-Faktor VII-Mutation* führt in *homozygoter Form (QQ)* zu einer Reduktion der Faktor VII-Aktivität auf etwa 50 %. Einige Studien zeigen, dass bei diesem Genotyp dadurch das *Risiko für den Myokardinfarkt auf etwa ein fünftel reduziert* wird.

1.5 4G/5G-Polymorphismus im Plasminogenaktivator-Inhibitor-Gen

Der Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ I (PAI 1) hemmt die Aktivität von Gewe-belasminogenaktivator und hat daher bei erhöhter Konzentration einen *antifibrinolytischen Einfluss*. Die PAI-Konzentration im Plasma ist genetisch determiniert und insbesondere mit dem 4G/5G-Polymorphismus in der der Promotorenregion assoziiert. Die Genotypen 4G/4G finden sich bei 30 %, 5G/5G bei 25 % und 4G/5G bei 45 % der Bevölkerung. *Das 4G-Allel führt*

zuerhöhten PAI-Konzentrationen und ist in homozygoter Form (4G/4G) mit einem erhöhten Risiko (OR 1,5 bis 3) für den Myokardinfarkt assoziiert.

2. Speicherkrankheiten

2.1 Hämochromatose

Die Hämochromatose ist eine chronische Störung mit erhöhter Eisenspeicherung, die in ihrer Symptomatik zunächst uncharakteristisch ist. Sie sollte insbesondere als Ursache jeder unklaren Hepatopathie in Betracht gezogen werden. Dies umso mehr, da bekannt ist, dass sie die häufigste autosomal rezessiv vererbte Krankheit ist.

In 70 bis 90% der Patienten findet sich eine Mutation (C282T) in homozygoter Form im sogenannten *HFE-Gen*. Die Häufigkeit heterozygoter Mutationsträger in der Bevölkerung wird mit 8 % angegeben. Die Mutation in heterozygoter Form (Anlageträger) führt nicht zu einer Hämochromatose, jedoch kann dies der Fall sein bei Vorliegen einer weiteren Mutation (H63A) auf dem anderen Chromosom (Compound-Heterozygotie).

Das HFE-Gen gehört zum *HLA-Genkomplex* und kodiert auch ein den *HLA-Molekülen ähnliches Protein*. Es ist auf der Zellmembran lokalisiert und hat eine Kofaktorfunktion bei der *Eisenresorption*. Bei Vorliegen der homozygoten Mutation ist die *Resorption etwa um das Dreifache begünstigt*.

Eine *frühzeitig veranlasste Mutationsdiagnostik kann* durch Einleiten einer Aderlasstherapie die *Entwicklung des vollen Krankheitsbildes* der Hämochromatose *verhindern*.

Wenn gleichzeitig die HFE-Gen-Mutation vorliegt, wird bei *Hepatitis C* die Entwicklung einer Leberzirrhose begünstigt.

Bei *Frauen* scheint das *Risiko für den Myokardinfarkt* wie auch für cerebrovaskuläre Erkrankungen durch die HFE C282T-Mutation leicht erhöht zu sein (OR 2).

2.2 Morbus Wilson

Morbus Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der eine Kupferüberladung verschiedener Organe zugrunde liegt. Aufgrund von genetischen Defekten im *ATP7B-Gen* ist die Ausscheidung von Kupfer über die Gallenwege gestört, so dass es in mehreren Organen, vor allen Dingen in der Leber, gespeichert wird. Eine *Frühdiagnose der Anlage kann die Ausprägung*

von Symptomen durch Einleitung einer die Kupferausscheidung fördernde Therapie verhindern.

Bisher sind mehr als 50 verschiedene Mutationen im Morbus Wilson assoziierten ATP7B-Gen bekannt. Die *häufigste Mutation (H1069Q) findet sich bei 30 bis 50 % der Patienten Europas*. Es kommt aber nur zur Erkrankung, wenn die Mutation in homozygoter oder Compound-heterozygoter, d.h. zusammen mit einer weiteren Mutation vorkommt. Heterozygote Allelträger finden sich in ca. 1 % der Bevölkerung; sie erkranken nicht.

3. α 1-Antitrypsinmangel

Das zur Gruppe der Serin-Proteinaseinhibitoren gehörende α 1-Antitrypsin (α 1-AT) macht etwa 90 % der gesamten α 1-Globuline im Humanserum aus. Die Funktion besteht hauptsächlich in einer *Inhibierung der Elastase* aus Granulozyten. Bei Aktivitätsmangel von α 1-Antitrypsin ist Elastase in der Lage *Lungengewebe* zu zerstören. Bestimmte *Defektproteine vom α 1-Antitrypsin (ZZ-Genotyp) akkumulieren in den Leberzellen* nach ihrer Synthese, so dass eine Hepatopathie bis zur *Zirrhose* resultieren kann.

Die wichtigsten Allele des Proteinaseinhibitors werden mit M, S und Z bezeichnet. Das M-Allel findet sich homozygot (MM) bei 90 % der Bevölkerung und bedingt eine normale α 1-Antitrypsinaktivität. Das S-Allel findet sich homozygot (SS) bei 0,1 % der Bevölkerung und führt zu einer mäßigen Aktivitätseinschränkung (auf 50 bis 60 %), während das Z-Allel homozygot (ZZ) nur bei 0,04 % der Bevölkerung vorkommt und dann die Aktivität von α 1-Antitrypsin auf 10 % herabgesetzt ist. Daneben gibt es noch die kombinierten Genotypen MZ und SZ, ebenfalls mit reduzierter α 1-AT-Aktivität. Patienten mit α 1-Antitrypsinmangel haben ein mindestens *20fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenemphysems*. *80 bis 90 % der ZZ-Individuen werden ein Emphysem ausbilden*. Rauchen beschleunigt die pathologischen Veränderungen beträchtlich.

Etwa 20 % der Individuen mit dem ZZ-Genotyp entwickeln schon in jungen Jahren eine Leberzirrhose; das Risiko für ein primäres Leberzellkarzinom ist erhöht.

4. Apolipoprotein E-Polymorphismus

Apolipoprotein E ist Bestandteil der Chylomikronen sowie von VLDL und weniger von HDL. Es gibt drei Isoformen von Apo E: E2, E3 und E4. Sie werden von den Allelen ϵ_2 , ϵ_3 und ϵ_4 kodiert. Die Allelfrequenzen in der Normalbevölkerung sind für ϵ_2 : 10 %, ϵ_3 : 70 % und ϵ_4 : 20 %. Aus den drei Allelen können insgesamt 6 Genotypen abgeleitet werden.

Ein *homozygot vorliegendes ϵ_2 -Allel* führt zu einer verminderten Rezeptorbindung an den Apo B-, E-Rezeptor der Leberzelle und zusammen mit einem weiteren Faktor zum *Typ III der Hyperlipoproteinämie* (Akkumulation von atherogenen Chylomikronen- und VLDL-Remnants).

Das *ϵ_4 -Allel*, besonders in homozygoter Form, *erhöht das Risiko* für die Entwicklung von *Morbus Alzheimer* stark (OR 4 bis 10). Neuere Untersuchungen konnten auch zeigen, dass bei Vorliegen des *ϵ_4 -Allels* ein *ungünstiger Ausgang nach Schädelhirntrauma* etwa doppelt so häufig vorkommt, als bei Patienten, die dieses Allel nicht aufweisen.

5. ACE-Gen-Insertions-/Deletionspolymorphismus

Das Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Blutdrucks und der Elektrolytbalance. Die Aktivität von ACE korreliert mit der Bildung des potenten Vasokonstriktors Angiotensin II. Der Insertions-/Deletions- (ID) Polymorphismus ist das *Vorhandensein oder Fehlen einer 287 Basenpaare langen Sequenz* in einer nicht kodierenden Region des ACE-Gens. Der *DD-Genotyp* ist mit einer etwa *doppelt so hohen Plasmakonzentration von ACE* verbunden.

In einigen Studien findet sich beim DD-Genotyp eine schwache Erhöhung des Risikos für *Myokardinfarkt* sowie ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für eine *Restenose* nach koronarer Angioplastie. Bei *Diabetespatienten* allerdings zeigt sich eine *größere Bedeutung* des DD-Genotyps für das Auftreten koronarer Ereignisse.

Ein interessanter neuer Befund ist, dass der *Trainingserfolg* bei Hochleistungssportlern in signifikanter Weise mit dem *II-Genotyp* assoziiert ist.