



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Molekulare Analyse der ENG und ALK-1 Gene und Untersuchungen  
zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit hereditärer  
hämorrhagischer Teleangiektasie**

Autor: Johanna Hage  
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. H. Sadick

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch Morbus Rendu-Osler-Weber genannt, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Die typischen klinischen Trias dieser Erkrankung sind Teleangiektasien in der Epidermis und in den Schleimhäuten, arteriovenöse Malformationen mit rezidivierenden Blutungsneigungen und die familiäre Häufung. Die häufigste Manifestation der HHT ist die rezidivierende Epistaxis. Weitere Phänotypen sind pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVMs), (muko-)kutane Teleangiektasien, zerebrovaskuläre Malformationen, gastrointestinale Blutungen und die Beteiligung der Leber. Zusammen mit der positiven Familienanamnese werden diese Manifestationen im „Curaçao-Kriterium“ festgelegt. Primär werden zwei Gene für die HHT verantwortlich gemacht: Das Endoglin (*ENG*) Gen auf Chromosom 9q33-q34 und das „activin receptor-like kinase 1“ (*ALK-1* oder *ACVRL1*) Gen auf Chromosom 12q13. Mutationen im *ENG* Gen kennzeichnen den HHT Typ1, Mutationen im *ALK-1* Gen den HHT Typ 2. Beide Gene sind Teil der TGF $\beta$ -Rezeptorfamilie und erfüllen somit eine wichtige Funktion für den Erhalt der Integrität der Gefäße.

Ziel der Arbeit war es, neben einer Genotypisierung für die Gene *ENG* und *ALK-1* eine Genotyp-/Phänotyp-Korrelationsanalyse bei 41 HHT-erkrankten Patienten der Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Mannheim vorzunehmen. Alle 14 Exone des *ENG* Gens sowie Exon 2-10 des *ALK-1* Gens der 41 Patienten wurden sequenziert und später mit den international gültigen Referenzdaten der HHT-Sequenz-Datenbank verglichen.

Mittels eigens erstellter PCR-SSP-Systeme konnten die Ergebnisse der Sequenzierung bestätigt werden. Um einen Polymorphismus sicher auszuschließen, wurden die beiden Gene zusätzlich bei einer Kontrollgruppe von 768 Personen ohne bekannte HHT Erkrankung untersucht. Bei 18 der 41 HHT-Patienten war eine Mutation im *ENG* bzw. *ALK-1* Gen festzustellen. Sechs HHT-Patienten zeigten fünf unterschiedliche Mutationen im *ENG* Gen, bei zwölf Patienten wurden zehn unterschiedliche im *ALK-1* Gen gefunden. Eine der Mutationen im *ENG* Gen wurde neu detektiert, welche bislang in der Literatur noch nicht beschrieben war. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelationsanalyse bestätigte die Annahme vieler Studien, dass Patienten vom HHT Typ 2 (*ALK-1* Mutationsträger) eine mildere Ausprägung vom Phänotyp haben als Patienten vom HHT Typ 1 (*ENG* Mutationsträger), welche vor allem eine erhöhte Anzahl an pulmonalen AVMs aufweisen.

Diese Studie leistet einen weiteren wichtigen Beitrag zur Wertigkeit der Genmutationsanalyse bei HHT, wobei es gelang eine neue, bislang noch nicht in der Literatur beschriebene Mutation im *ENG* Gen aufzudecken.