

Kathrin Hartmann  
Dr. med.

## **Funktionelle Charakterisierung der Mutation 20209\*T im Prothrombin-Gen**

Geboren am 25.01.1978 in Schwetzingen  
Staatsexamen am 24.06.2004 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. A.E. Kulozik, PhD

Die molekularen Mechanismen der 3'Endprozessierung der prä-mRNA beinhalten ein komplexes Zusammenspiel von transkriptionalen und RNA-prozessierenden Mechanismen. Eine Vielzahl klinisch relevanter Mutationen in Promotorregionen und in Regionen, die das korrekte Spleißen vermitteln, sind relativ gut charakterisiert, wohingegen wenig über Mutationen bekannt ist, die die 3'Endprozessierung der prä-mRNA beeinflussen. Dieser Schritt der mRNA Reifung ist jedoch von besonderer Relevanz, da fehlerhafte 3'Endprozessierung der prä-mRNA zu unterschiedlichsten Krankheiten führen kann. Bei der vorliegenden Arbeit wurde eine neue, erstmals 2002 beschriebene Mutation an Position 20209 im Prothrombin-Gen (F2 20209\*T), die im Zusammenhang mit Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen aufgefallen war, hinsichtlich ihrer funktionellen Bedeutung untersucht. Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen deuten darauf hin, dass die durch die F2 20209\*T Mutation bedingte Steigerung der Proteinexpression durch eine erhöhte mRNA Expression erklärt werden kann, die wiederum ihre Ursache in einer Effizienzsteigerung der 3'Endprozessierung der prä-mRNA hat. Eine qualitative Veränderung der Poly(A)-Schwanzlänge konnte nicht festgestellt werden. Eine Änderung der mRNA Stabilität oder eine Beeinflussung der Translation erscheint daher wenig wahrscheinlich.

Die F2 20209\*T Mutation gehört somit zu einer Gruppe von Mutationen des Prothrombin-Gens, die den Aufbau des F2 3'Endformationssignal beeinträchtigen, und die auf diese Weise zu Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen beitragen könnte. Die klinische Relevanz dieser Mutation ist aufgrund der geringen Fallzahl bisher

noch unklar. Künftige Studien an einer größeren Population werden daher notwendig sein, um zu klären, ob der F2 20209\*T Genotyp einen funktionellen Polymorphismus darstellt, der zu einem spezifischen Phänotyp und/oder signifikanten Erhöhungen des F2 Aktivitätslevels führt.

Die klinischen und experimentellen Beobachtungen legen nahe, dass es von Interesse sein könnte, auf die Mutation F2 20209\*T zu testen, nachdem gängigere Ursachen der Thrombophilie ausgeschlossen wurden und insbesondere dann, wenn wiederholt unerklärte klinische Komplikationen auftreten und andere, erworbene Risikofaktoren für eine Thromboseentstehung hinzukommen.