

Tina Palmowski  
Dr. med.

## **Analyse von Polymorphismen im Lipoproteinlipase-Gen bei Patienten mit Typ III Hyperlipoproteinämie**

Geboren am 29.03.1974 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 12.05.1993 in Wiesloch  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 2000  
Physikum am 24.08.1995 in Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Mannheim  
Staatsexamen am 24.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. G. Feussner

Die Typ III-Hyperlipoproteinämie disponiert für die Entwicklung einer vorzeitigen bzw. beschleunigten Arteriosklerose. Da mehr als 90% aller Typ III-Patienten homozygot für Apo E<sub>2/2</sub> sind, aber nur etwa 4% der Homozygoten in der Bevölkerung diese Hyperlipoproteinämie entwickeln, sind weitere genetische und/oder Umweltfaktoren zur phänotypischen Expression der Erkrankung notwendig. Wegen ihrer Schlüsselrolle im Lipidmetabolismus ist die Lipoproteinlipase (LPL) als ein solcher weiterer Faktor denkbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 105 Typ III HLP-Patienten (genotypisch gesicherte ε<sub>2/2</sub>-Homozygotie) und 105 gesunden Kontrollen (alters- und geschlechtsangeglichen) untersucht.

Es wurden folgende Mutationen im LPL-Gen mit Hilfe von PCR, Restriktionsverdau und Gelelektrophorese analysiert:

1. Mutation 1: Asp<sub>9</sub>→Asn
2. Mutation 2: Asn<sub>291</sub>→Ser
3. Mutation 3: Ser<sub>447</sub>→Ter
4. Mutation 4: Pro<sub>207</sub>→Leu

Die Mutationsfrequenzen und der Einfluß auf Serum-Lipidkonzentrationen wurden bestimmt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Mutationen 1-3 zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Die Mutation 4 trat in keinem der beiden Kollektive auf.

Der Anteil an Typ III HLP-Patienten mit der Mutation 1 (Asp<sub>9</sub>→Asn) lag leicht über den international für hyperlipidämische Personen publizierten, während sie bei den Kontrollen dem europäischen Durchschnitt entsprach.

Die Anzahl von Typ III HLP-Patienten mit der Mutation 2 (Asn<sub>291</sub>→Ser) war niedriger als die der veröffentlichten Studien bei Probanden mit den Apo E<sub>3/3</sub>-, <sub>4/2</sub>-, <sub>2/2</sub>- und <sub>3\*/2</sub>-Phänotypen oder bei Patienten mit ätiologisch anderen Hyperlipidämien. Die Mutationsfrequenz bei den Kontrollen entsprechen den Daten der Literatur.

Der Prozentsatz unserer Patienten, die die Mutation 3 (Ser<sub>447</sub>→Ter) besitzen, entspricht dem anderer mit einer familiären HLP und Überlebenden eines Myokard-Infarktes. Die Frequenz der Mutation bei den Kontroll-Personen liegt über dem Durchschnitt.

Die Mutation 4 (Pro<sub>207</sub>→Leu) wurde im untersuchten Kollektiv nicht gefunden.

Die Auswirkungen der mutierten Allele auf Serum-Lipidparameter (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin) bei Patienten und Kontrollen wurde analysiert.

Bei der Mutation 1 (Asp<sub>9</sub>→Asn) fanden sich bei Kontrollpersonen mit Mutation, verglichen mit den Kontrollen ohne Mutation, signifikant erhöhte Triglyzeride (p=0,0328) und erhöhtes VLDL-Cholesterin (p=0,0443). Bei den Typ III HLP-Patienten dagegen war kein signifikanter Unterschied zwischen Mutations-Trägern und Nicht-Mutations-Trägern festzustellen (TG: p=0,7931; Gesamt-Cholesterin: p=0,6388; HDL-Cholesterin: p=0,4264; LDL-Cholesterin: p=0,8289; VLDL-Cholesterin: p=0,9389).

Aufgrund der zu kleinen Anzahl von identifizierten Mutations-Trägern (n=1) konnte für die Mutation 2 (Asn<sub>291</sub>→Ser) für die Kontrollgruppe keine Aussage getroffen werden. Die Lipidwerte der Mutations-Träger (n=2) bei den Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von denen der Nicht-Mutations-Träger (n=103).

Sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Typ III HLP-Patienten gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Mutationsfrequenz zwischen den Trägern (Kontrollen: n=17; Patienten n=11) und Nicht-Trägern der Mutation 3 (Ser<sub>447</sub>→Ter).

Die Mutation 4 (Pro<sub>207</sub>→Leu) konnte nicht identifiziert werden.

Schlußfolgerung: Die untersuchten Mutationen im Lipoproteinlipase-Gen sind offensichtlich an der phänotypischen Expression der multifaktoriell-bedingten Typ III-Hyperlipoproteinämie (bei E<sub>2/2</sub>-Homozygoten) nicht entscheidend beteiligt.

Die Substitution Asp<sub>9</sub>→Asn (Mutation 1) führt nur in der Kontrollgruppe (aber nicht bei den Typ III HLP-Patienten) zu einer signifikanten Erhöhung der atherogenen Lipidfraktionen TG und VLDL-Cholesterin.

Bei Patienten mit einer identifizierten Mutation wurden (soweit möglich) Familienuntersuchungen durchgeführt.

Der lipidsteigernde Einfluß der Mutation Asp<sub>9</sub>→Asn und Asn<sub>291</sub>→Ser ist deutlich zu erkennen. Die Auswirkungen der Ser<sub>447</sub>→Ter-Substitution sind meist nur bei den homozygoten Angehörigen der Typ III HLP-Patienten deutlich (Schwester von W.E., Vater von T.G.). Bei den anderen von dieser Mutation betroffenen Familienmitgliedern, ebenso wie bei den Index-Patienten, ist der Effekt eher gering (Familie B.F., Familie E.H. und Familie S.S.). Die Indexpatienten W.E., T.G. und I.H. profitieren offenbar nicht von dieser an sich protektiven Mutation – dies läßt einen weiteren Gen-Defekt vermuten, der die schützende Wirkung überspielt. Hiermit lassen sich auch die ungünstigen Lipidwerte der für Ser<sub>447</sub>→Ter heterozygoten Kinder von I.H. erklären, die den postulierten weiteren Defekt mit ererbt haben könnten.

Schlußfolgerung: Mutation 1 und 2 (Asp<sub>9</sub>→Asn und Asn<sub>291</sub>→Ser) nehmen einen deutlichen Einfluß auf die Serum-Lipid-Konzentrationen, Mutation 3 (Ser<sub>447</sub>→Ter) hat nur einen geringgradigen Einfluß, wobei ein zusätzlicher, antagonistischer Gen-Defekt angenommen werden muß.