

Jens Dieter Wolfgang Lohrmann

Dr.med.

## **Einfluß von Polymorphismen in den Genen für die Apolipoproteine A-I und A-IV sowie von Apolipoprotein E-Varianten bei Patienten mit Typ III – Hyperlipoproteinämie**

Geboren am 07.07.1972 in Pforzheim

Reifeprüfung am 19.05.1992 in Riedlingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999

Physikum am 30.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 03.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Giso Feussner

Die Typ III Hyperlipoproteinämie (HLP) ist eine gemischte Fettstoffwechselstörung mit angeborener Störung im Metabolismus triglycerid- und cholesterinreicher Lipoproteine. Die Prävalenz der Erkrankung in der mitteleuropäischen Bevölkerung liegt bei ca. 1:5000. Betroffene Personen entwickeln eine vorzeitige und beschleunigte Atherosklerose. Notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Expression der Erkrankung ist in der Regel die Homozygotie für Apolipoprotein (Apo) E2 mit einer Prävalenz von ca. 1:100. Hinzu treten weitere metabolische und/oder genetische Faktoren, die im Rahmen multifaktorieller Genese zur Manifestation der Erkrankung führen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 109 Patienten mit Typ III HLP klinisch und laborchemisch charakterisiert sowie bezüglich des Apo E-Phänotyps, des Apo  $\epsilon$ -Genotyps und Polymorphismen in den Genen für die Apolipoproteine A-I (M1 bei -75 und M2 bei +83/84 Basenpaare ab Transkriptionsbeginn) und A-IV (Codons 347 und 360) molekularbiologisch analysiert. Zum Vergleich wurde ein alters- und geschlechtsangegliches Referenzkollektiv gesunder Personen zusammengestellt und ebenfalls entsprechend molekularbiologisch

untersucht. 29 Patienten nahmen an einem oralen Fettbelastungstest zur Bewertung des Einflusses der Polymorphismen auf den postprandialen Lipoproteinmetabolismus teil.

Die Homozygotie für Apo ε2 stellt bis auf wenige Ausnahmen die genetische Grundlage der Typ III HLP dar. Circa 3-5 % der Patienten weisen seltene Apo E-Varianten auf. Identifiziert wurden Apo E0 (Δ 4037-4046 Stop<sub>229</sub>), Apo E0 (Δ G 2919, 2920 oder 2921→Stop<sub>60</sub>), Apo E1 Gly<sub>127</sub> →Asp, Apo E2 Arg<sub>136</sub>→Ser und ApoE2 (Lys<sub>146</sub>→Gln), sowie bei einem Patienten mit gemischter Fettstoffwechselstörung ohne Charakter der Typ III HLP Apo E5 (Glu<sub>212</sub>→Lys). In Familienuntersuchungen wurde gezeigt, daß Apo E5 (Glu<sub>212</sub>→Lys) den Lipoproteinmetabolismus nicht wesentlich beeinflußt, während Apo E0 (Δ 4037-4046 Stop<sub>229</sub>) abweichend vom üblichen Vererbungsmodus autosomal dominant zur Expression der Typ III HLP disponiert.

Die vorliegende Arbeit zeigt außerdem erstmals an einem großen Patientenkollektiv, daß bei Homozygotie für Apo ε2 Polymorphismen in anderen Apolipoproteinen möglicherweise einen zusätzlichen hereditären Risikofaktor für das Auftreten der Typ III HLP (Apo A-I M2) sowie für atherosklerotische Veränderungen (Apo A-IV Codon 360) darstellen und mit atypischen Veränderungen des bereits abnormen Lipoproteinmetabolismus (Apo A-I M1 und Apo A-IV Codon 347) einhergehen.