

Susanne Räder
Dr. med.

Untersuchungen zur Bedeutung von Polymorphismen in den Genen ANP, BNP, NPRC und PDE-3B für das Körpergewicht

Geboren am 22.11.1976 in Freiburg in Breisgau
Reifeprüfung am 18.06.1996 in Freiburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003
Physikum am 19.08.1998 an der Universität Freiburg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Basel (Schweiz)
Staatsexamen am 16.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hamann

Die natriuretischen Peptide spielen eine wichtige Rolle für die Regulation der Lipolyse im humanen Fettgewebe, wo sie über spezifische Rezeptoren zu einer Erhöhung von cGMP führen. Daraus folgt eine Aktivierung der cGMP abhängigen Proteinkinase, welche die Hormonsensitive Lipase phosphoryliert und aktiviert. Der NPRC (natriuretic peptide clearance receptor) hat einen Einfluß auf diese Wirkung, in dem er die Spiegel der natriuretischen Peptide im entsprechendem Gewebe reguliert. Die Phosphodiesterase 3B, die von Insulin aktiviert wird, senkt die cAMP-Spiegel in der Fettzelle und führt so über die Proteinkinase A zu einer Hemmung der Katecholamin-induzierten Lipolyse.

Varianten in den Genen für die Peptide ANP, BNP, NPRC und PDE-3B könnten entweder mit einer veränderten Struktur und damit beeinträchtigten Funktion einhergehen oder eine veränderte regulierende Sequenz könnte zu einer verstärkten oder verminderten Expression dieser Gene führen. Eine dadurch verminderte Lipolyse wäre prädisponierend für die Adipositas.

Deshalb wurden die Gene von ANP, BNP, NPRC und PDE-3B als Kandidatengene für die Adipositas betrachtet und einem systematischen Screening auf vorher bekannte Polymorphismen unterzogen: ein G/A-Polymorphismus bei 1837 bp im zweiten Intron des hANP-Gens, ein C/T-Polymorphismus bei -1563 bp in einem Intron im hBNP-Gen, ein A/C-Polymorphismus bei -55 bp in einem Promotorelement im hNPRC-Gen und ein G/A-Polymorphismus bei 1389 bp in einem Exon des hPDE-3B-Gens.

Es wurden dafür von adipösen Kindern und untergewichtige jungen Erwachsenen genomische DNA aus Blutleukozyten isoliert. Mittels PCR wurden Teile aus der genomischer DNA amplifiziert und mit Hilfe von Restriktionsenzymen und SSCP-Analyse (single-strand conformation polymorphism) analysiert.

Bei keinem der untersuchten Polymorphismen konnte ein signifikanter Unterschied in der Allelfrequenz zwischen den beiden Kollektiven festgestellt werden. Daher scheint es eher unwahrscheinlich, daß die untersuchten Polymorphismen eine relevante Rolle für die Regulation des Körpergewichts und die Pathogenese der Adipositas spielen.