

Sonja Kristina Hyrenbach
Dr. med.

Genetische Kopplungsanalyse bei hereditären Ultrastrukturstörungen des Bindegewebes als Risikofaktor für Dissektionen hirnersorgender Arterien

Geboren am 26.05.1979 in Darmstadt
Reifeprüfung am 16.06.1998 in Königstein/Taunus
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS1998/99 bis SS 2005
Physikum am 28.08.2000 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Lyon
Praktisches Jahr in Heidelberg, Zürich und Montevideo
Staatsexamen am 18.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. T. Brandt

In zahlreichen Studien konnte ein autosomal dominantes Vererbungsmuster für mit Dissektionen assoziierte Ultrastrukturveränderungen der extrazellulären Bindegewebsmatrix in Form von charakteristischen Kollagen- und Elastikaveränderungen gezeigt werden. Nachdem einige Kandidatenloci durch gezielte Sequenzierungen ausgeschlossen wurden, sollte nun ein mögliches Kandidatengen mittels genetischer Kopplungsanalyse lokalisiert werden.

Es wurde das gesamte Genom einer elfköpfigen Familie mit fünf Betroffenen, im dargelegten Teil die Chromosomen 19, 1, 2, 3, 4 und 5, auf Kandidatenloci für eine Kopplung mit dieser Ultrastrukturstörung des Bindegewebes untersucht.

Auf den Chromosomen 19, 1, 2, 3, 4 und 5 konnten 77,5%, die 29% des gesamten Genoms entsprechen, mit LOD-Werten unter -2 ausgeschlossen werden. 22,5% dieser sechs Chromosomen, das heißt 8% aller Chromosomen konnten nicht definitiv ausgeschlossen werden, liegen jedoch unter einem Wert von 0 und gelten daher als unwahrscheinliche Lokalisation eines gekoppelten Locus.

Es wurde ein Locus auf Chromosom 15 mit einem LOD von 2,1 ausgemacht, an dem eine Mutation vermutet wird, die mit dem subklinischen Phänotyp dermalen Bindegewebsanomalien gekoppelt und für diesen ursächlich ist.

Ein LOD-Wert von 3 als definitives Kopplungskriterium konnte nicht erreicht werden, weil die Familie dafür zu klein ist. Jedoch wurde der für diese Familie maximale LOD-Wert von 2,1 zwischen D15S131 und D15S1023 erreicht, so dass dennoch eine relativ wahrscheinliche Aussage gemacht werden kann.

Im weiteren Verlauf sollten nun der in Frage kommende Genabschnitt weiter eingegrenzt und die dort liegenden Gene sequenziert werden, um eine Mutation aufdecken zu können. Des Weiteren sollten auch weitere Familien untersucht werden, um herauszufinden, ob es sich um eine homo- oder eine heterogene Erkrankung handelt und in ersterem Fall den LOD-Wert zu erhöhen und damit einen Kopplungsbeweis durchführen zu können.