

Wolfram Faßnacht

Dr. med.

Genetik des Premature-ovarian-failure-Syndroms

Geboren am 15. April 1979 in Würzburg

Staatsexamen am 21. November 2006 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

Als Grundlage für den Aufbau eines ersten genetischen Diagnostiksystems für Patientinnen mit POF-Syndrom wurde für die klinische Praxis zunächst ein detaillierter POF-Patientenfragebogen entwickelt. Dieser enthält systematisch alle diagnostisch wichtigen klinischen Parameter eines POF Syndroms, um so die korrekte Diagnosestellung zu sichern und anamnestisch erste wichtige Hinweise auf potentielle genetische Ursachen zu erhalten.

Ausgehend von der Annahme, dass dem klinischen Bild eines POF-Syndroms möglicherweise eine Störung im Netzwerk der Follikulogenesegene zugrunde liegt, wurde die basale Expression einiger dieser Gene in Leukozyten studiert und ein erstes klinisch praktikables Diagnostiksystem aufgebaut. Es konnte gezeigt werden, dass sich von den untersuchten Follikulogenesegenen die Gene DBX, GDF9 und USP9X aufgrund ihrer mittelhohen bis hohen basalen Expression in Leukozyten für eine funktionelle Diagnostik in diesen Zellen eignen. DAZL und INH α dagegen werden in Leukozyten nur auf einem sehr niedrigen Niveau exprimiert und sollten daher nach Möglichkeit nur im Zielgewebe Ovar oder in Granulosazellen (bei IVF-Patientinnen) untersucht werden. Ein Nachweis der Expression von FOXL2 ist in Leukozyten zwar grundsätzlich möglich, aber sehr aufwändig und daher nicht praktikabel.

Es konnte gezeigt werden, dass bei allen untersuchten Patientinnen das Expressionsprofil bei semiquantitativer Bewertung vergleichbar war, sofern die RNA nicht aufgrund einer langen Lagerungszeit in RLT-Puffer bereits teilweise degradiert war.

Zusätzlich zum Studium der Expression von INH α in Leukozyten wurde für dieses Gen auch untersucht, ob die als mit POF assoziiert beschriebene Variante 769 G \rightarrow A auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv gefunden werden kann. Sie wurde in 3% der Fälle gefunden, also mit einer etwas geringeren Häufigkeit als in der Literatur angegeben. Allerdings wurde auch in einer kleinen Kontrollgruppe bestehend aus 17 gesunden Frauen in 3 Fällen (17,6%) diese Variante gefunden, so dass nun anhand einer größeren Kontrollgruppe überprüft werden muss, ob in der deutschen Bevölkerung diese Variante überhaupt mit POF assoziiert ist.

Das POF-Patientenkollektiv wurde auch auf Veränderungen in den Chromosomen 3 und X untersucht. An die Karyotypisierung im humangenetischen Institut der Universität Heidelberg schloss sich eine FISH-Analyse an, mit der zwei Ziele verfolgt wurden. Einerseits sollte untersucht werden, ob eine Deletion in Xq26.2 im POF1-Lokus vorliegt, die als Ursache eines POF-Syndroms schon mehrfach beschrieben wurde. Andererseits erlaubte die Methode, die Inversion 3 (p13p25) zu erkennen, die möglicherweise zur Deletion des POF-Kandidatengens DAZL führen könnte.

Insgesamt liegen die Ergebnisse der FISH-Analyse von 49 Patientinnen mit einer ovariellen Pathologie vor. Bei allen wurde weder eine Deletion im DAZL-Lokus oder im POF1-Lokus gefunden, noch konnte eine Inversion des kurzen Arms von Chromosom 3 beschrieben werden. Eine Patientin, POF 75, hat eine balancierte Translokation 46,X,t (X,3) (q22,p26), die bei ihr die Ursache für das POF-Syndrom sein könnte.

Die im Rahmen dieser Arbeit aufgezeigten Experimente sollen dazu beitragen, die molekulargenetische Diagnostik des POF-Syndroms zu verbessern und erste Schritte hin zu einer molekularen Medizin zu unternehmen. In Zukunft werden mit einem solchen Ansatz bei komplexen Krankheitsbildern wie dem POF-Syndrom heterogene Patientenkollektive in einheitlichere Subgruppen untergliedert werden können. Dem einzelnen betroffenen Patienten können dann gezielt die für ihn sinnvollsten therapeutischen Optionen angeboten werden.