



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Bedeutung von DNA-Polymorphismen in P-Selektin für die
Entstehung der koronaren Gefäßerkrankung**

Autor: Marion Vosberg
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Bugert

P-Selektin ist ein Membranprotein und wird nach Stimulation auf Endothelzellen und Thrombozyten exprimiert. Eine besondere Funktion kommt ihm dabei in der Adhäsionskaskade zu, wo es das „Rolling“ der Leukozyten am Endothel vermittelt. Dieser Prozess spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose, welche die häufigste Ursache der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist. Genetisch bedingte Veränderungen am P-Selektin könnten somit Einfluss auf die Ausbildung einer KHK haben.

Um dies zu untersuchen, wurde die DNA einer Kontrollgruppe (96 Personen) und die einer KHK-Patientengruppe (89 Personen) für die 17 Exone des P-Selektins sequenziert. Insgesamt wurden zwölf verschiedene Polymorphismen gefunden, von denen jedoch nur die folgenden zu einem Aminosäureaustausch führen: V168M (G/ATG), S290N (AG/AT), A364G (GC/GG), N562D (A/GAC), L599V (T/GTG) und T715P (A/CCT). Drei Polymorphismen waren bisher noch nicht beschrieben: N87N (AAC/T), A364G (GC/GG) und A737A (GCG/T). Im Übrigen wurden noch gefunden: P98P (CCG/A), C557C (TGT/C), N563N (AAT/C), T741T (ACA/G). Dabei ergab die Sequenzierung von 96 Gesunden und 89 Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Polymorphismen.

Anschließend wurden PCR-SSP Methoden zur schnellen Genotypisierung der relevanten Polymorphismen (V168M, S290N, N562D, V599L, T715P) etabliert und damit weitere Proben (214 Kontrollproben und 275 Patientenproben) analysiert. Bei der nachfolgenden statistischen Auswertung in Bezug auf die Risikofaktoren konnte beim SNP T715P ein Zusammenhang bei der Hypercholesterinämie festgestellt werden: Im additiven Erbgang ist das P⁷¹⁵-Allel bei KHK-Patienten, die zusätzlich an Hypercholesterinämie leiden, signifikant höher als das T⁷¹⁵-Allel. Für den Fall, dass das Prolinallel dominant gegenüber dem Threonin-Allel ist, wird dies noch deutlicher. Danach haben beim Vorliegen einer Hypercholesterinämie Träger des P⁷¹⁵-Allel ein signifikant höheres Risiko an einer KHK zu erkranken als homozygot T⁷¹⁵-Träger ($p = 0,024$). Ein weiterer Zusammenhang konnte beim SNP N562D in Bezug zu Nikotin gefunden werden: Im additiven Erbgang liegt eine grenzwertige Signifikanz mit $p = 0,049$ vor, bei Betrachtung des rezessiven Erbgangs haben Raucher, die homozygot D⁵⁶² besitzen, einen gewissen Schutz an einer KHK zu erkranken ($p = 0,016$).