

Erika Rodemer
Dr. med.

Klinische und genetische Charakterisierung von Familien mit Hypertrophischer Kardiomyopathie – Molekularbiologische Studien des menschlichen Genoms im Rahmen einer Kopplungsanalyse

Geboren am 20.08.1970 in Osterburken
Reifeprüfung am 14.05.1990 in Osterburken
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis zum WS 1998
Physikum am 12.03.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bad Mergentheim (Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg)
Staatsexamen am 19.10.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Professor Dr. med. H. A. Katus

Die familiäre Hypertrophische Kardiomyopathie ist eine autosomal dominant vererbte primäre Herzmuskelerkrankung, die mit einer Prävalenz von 1: 5000 auftritt und sich sowohl klinisch als auch genetisch als sehr heterogen darstellt. Hauptcharakteristikum ist die Hypertrophie des linken Ventrikels, die vorwiegend das Septum interventriculare betrifft.

Die Identifikation der Gendefekte, die eine HCM verursachen, konzentriert sich auf Kandidatengene, die kontraktile Proteine kodieren und ursächlich in Zusammenhang mit dem veränderten Herzmuskel stehen. Bisher wurden 8 Genloci gefunden: Das β -Myosin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14, das kardiale Troponin-T-Gen auf Chromosom 1, das α -Tropomyosin-Gen auf Chromosom 15, das Myosin-bindende-Protein-C-Gen auf Chromosom 11, ein noch unbekanntes Gen auf Chromosom 7 sowie das vor kurzem entdeckte regulierende Myosin-Leichtketten-Gen auf Chromosom 12, das essentielle Myosin-Leichtketten-Gen auf Chromosom 3 und das Troponin -I-Gen auf Chromosom 19 p13.2-q13.2. Die Hypothese, daß es sich bei der HCM um eine Erkrankung des Sarkomers handelt, wird dadurch erhärtet.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um Familien mit HCM klinisch und genetisch im Rahmen einer Kopplungsanalyse zu charakterisieren. Hierbei wurde untersucht, ob eine Kopplung zu Gensonden auf Chromosom 1q3, 7q35, 11p1-q1, 14q1 und 15q2 besteht.

Die Studie konzentrierte sich auf 5 Familien mit insgesamt 93 Patienten, wovon 18 eindeutig erkrankt waren und 21 als fraglich betroffen eingestuft wurden. 4 Patienten mit HCM wurden neu diagnostiziert. Für die Erfassung der klinischen Daten erfolgte eine körperliche Untersuchung der Patienten mit elektrokardiographischer und echokardiographischer Befunderhebung. Die Merkmalsausprägung bei den betroffenen Patienten variierte dabei sehr stark. Bei Familie A wurde außerdem ein gehäuftes Auftreten eines WPW-Syndromes beobachtet.

Eine genetische Charakterisierung wurde anschließend anhand des aus dem Blut bzw. den Lymphozyten der Patienten gewonnenen Erbguts bei Familie A, B und C durchgeführt.

Für die LOD-Score-Berechnungen anhand des LINKAGE-Programms wurden die Ergebnisse von 29 Gensonden verwendet. Die Allelkonfiguration wurde mittels PCR und anschließender Darstellung auf Polyacrylamid-Gradientengelen ermittelt. Die Zuweisung der Allele von betroffenen und nicht betroffenen Familienmitgliedern stellte die Grundlage der statistischen Berechnungen dar. Im günstigsten Fall zeigte sich hierbei eine Kosegregation eines Allels mit der HCM und damit eine positive Kopplung.

Bei der Two-Point-Analyse von Familie A wurde mit der Gensonde D1S303 ein LOD-Score von 1,014 bei $\theta = 0$ erreicht. Für die weiteren Gensonden auf Chromosom 1 ergaben sich LOD-Scores zwischen 0,45 und 0,88. Bei der Multi-Point-Analyse resultierte ein LOD-Score von 1,35 im Bereich zwischen den Gensonden D1S305 und D1S426. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, daß der gesuchte Genort bei dieser Familie auf Chromosom 1 liegen könnte. Es wird vermutet, daß aufgrund fehlender Rekombination ein Abschnitt von 51 cM weitervererbt wird, wodurch eine genauere Lokalisation der Mutation verhindert wird. Ein signifikanter LOD-Score >3 kann aufgrund der geringen Anzahl von Mitgliedern bei Familie A nicht erreicht werden. Der maximal hypothetische LOD-Score liegt hier bei 1,1 und ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 13 % erreichbar. Aufgrund phänotypischer Parallelen zu der mit einem WPW-Syndrom gekoppelten Form der HCM ist auch eine Mutation auf Chromosom 7 denkbar, jedoch wurde für die verwendeten Gensonden eine Kopplung an diesem Genlocus ausgeschlossen. Bei Familie B wurde die Allelkonfiguration mittels SSCP-Methode eruiert. Hierbei wurde ein LOD-Score von 1,94 bei $\theta = 0$ zwischen der HCM und der Splice-Donor-Site-Mutation im c-MyBP-Gen erreicht. Für Familie C ergaben sich sowohl in der Two-Point- als auch in der Multi-Point-Analyse für die verwendeten Gensonden keine signifikant erhöhten LOD-Scores. Der maximal hypothetische LOD-Score liegt bei dieser Familie bei 1,4. Hierbei ist ein LOD-Score >1 mit einer Wahrscheinlichkeit von 44 % erreichbar. Es ist bei dieser Familie davon auszugehen, daß entweder ein Genlocus, der im Rahmen der Studie nicht untersucht wurde, für die HCM verantwortlich ist, oder daß durch fehlende Heterozygotität bei den verwendeten Gensonden bzw. durch Rekombination nahe des krankheitsverursachenden Gens eine Kopplung ausgeschlossen wurde.

Die HCM weist eine altersabhängige Penetranz auf, das heißt die Erkrankung kann sich teilweise erst im fortgeschrittenen Lebensalter klinisch manifestieren. Bei Familie D konnte trotz hoher Penetranz und ausgeprägter Manifestationsform der HCM kein eindeutig betroffener Patient in der Nachfolgegeneration identifiziert werden, wodurch eine Kopplungsanalyse nicht durchführbar war. Auch bei Familie E war eine eindeutige Zuordnung der Familienmitglieder bezüglich einer Erkrankung anhand der erhobenen Daten nicht möglich und aufgrund der geringen Anzahl definitiv Erkrankter die genetischen Daten nicht verwertbar.

Vergleicht man bei verschiedenen Familien den Ausprägungsgrad der Erkrankung, der durch eine bestimmte Mutation auf einem der Genloci hervorgerufen wird, so lassen sich Zusammenhänge feststellen. Diese Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp erlauben teilweise prognostische Aussagen im Hinblick auf die Merkmalsausprägung und die Lebenserwartung bzw. das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Falls durch sich anschließende Untersuchungen bei Familie A der genaue Ort der Genomveränderung gefunden wird, können Vergleiche mit anderen betroffenen Familien, welche dieselbe Mutation aufweisen, gezogen werden. So könnte das krankheitsverursachende Gen bei Familie D und E auf Chromosom 11 liegen, da bei Mutationen an diesem Genlocus gehäuft eine Spätmanifestation der HCM mit relativ guter Lebenserwartung beobachtet wird.

Es bleibt Gegenstand weiterer Forschungen, welche Mechanismen zu der Muskelhypertrophie führen, die durch eine Fehlfunktion der mutierten Gene verursacht wird. Anhand von Tiermodellen sollen diese Mechanismen aufgeklärt werden. Betroffenen Familien kann durch in Zukunft ausgereifte Methoden eine Gendiagnostik angeboten werden. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung gestaltet sich diese äußerst umfangreich. Es ergeben sich daraus gegenwärtig noch keine definitiven Aussagen bezüglich dem individuellen Krankheitsverlauf und der Prognose. Die Feststellung, Genträger zu sein, berechtigt nicht zur Annahme, daß sich eine krankheitsspezifische Merkmalsausprägung entwickelt. Verlaufsbeobachtungen der Patienten sind hilfreich, weitere Charakteristika der Erkrankung herauszufinden. In Zukunft werden möglicherweise auch genetische Therapien zur Verfügung stehen.

