

Sonja Christina Lür

Dr. med.

Genetische Polymorphismen bei Patientinnen mit Hyperandrogenämie – Bedeutung der 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase und des Insulin-Gens

Promotionsfach: Pharmakologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war, die Bedeutung der 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase und des Insulin-Gens bei Frauen, die sich mit klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie in der Universitätsfrauenklinik Heidelberg vorgestellt hatten, zu untersuchen. Zudem wurde das Syndrom der polyzystischen Ovarien als Hauptursache von Hyperandrogenämie bei Frauen im reproduktiven Alter diskutiert. Spezifische Ursachen einer Hyperandrogenämie wurden bei den Patientinnen ebenso ausgeschlossen, wie die Einnahme von Hormonpräparaten und Psychopharmaka. Aus einem großen Patientinnenkollektiv von über 300 Frauen entsprachen 195 Frauen den Eingangskriterien für die vorliegenden Untersuchungen. Wir haben anhand unserer großen Patientinnengruppe Ergebnisse bestätigt, die zuvor nur bei kleinen Kollektiven gefunden worden waren.

Ein genetischer Polymorphismus in der 5'-Promotorregion des Gens CYP17, das für die 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase kodiert, wurde mittels Polymerasekettenreaktion und Restriktionsenzym-Verdau nachgewiesen und in Korrelation gesetzt zur klinischen Symptomatik und der Höhe der Steroidhormon-Serumspiegel. Einflüsse der CYP17-Genotypen auf die Höhe der Hormon-Serumspiegel wurden mittels statistischer Korrelationen nachgewiesen.

Differenzierungen zwischen den beiden Enzymen 17 α -Hydroxylase und 17,20-Lyase ließen sich nicht treffen. Das Vorliegen des A2-Allels war mit Hyperandrogenämie und erhöhten Werten der Steroidhormone vergesellschaftet. Zudem waren Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen, Alopezie und Hirsutismus tendenziell häufiger mit dem Auftreten eines oder beider A2-Allele verbunden. Ein Drittel der Patientinnen hatte den Genotyp CYP17

A1/A1 (33,8%), knapp die Hälfte war heterozygot für das Allel A2 (A1/A2 48,7%), und bei fast einem Fünftel der Patientinnen lag das A2-Allel homozygot vor (A2/A2). Die mutierten Allele des Gens CYP17 kamen als alleinige Verursacher der Hyperandrogenämie nicht in Betracht.

Diese Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit Mutationen im Gen CYP21 beurteilt. Die Einflüsse der 21-Hydroxylase auf den Steroidhormon-Stoffwechsel sind auch im untersuchten Patientinnenkollektiv deutlich vorhanden. Die 21-Hydroxylase-Mutation stellt mit einer Heterozygotenfrequenz von 1:42 eine der häufigsten, oft nicht diagnostizierten Mutationen in der Bevölkerung dar. Die kombinierte Betrachtung der CYP17- und CYP21-Genotypen ermöglichte das Aufzeigen von Einflüssen auf den Steroidhormon-Metabolismus, der in bisher veröffentlichten Studien nicht kombiniert dargestellt war.

Die untersuchten Polymorphismen in der 5'-Promotorregion des Insulin-Gens wurden mittels Polymerasekettenreaktion nachgewiesen. Die Häufigkeitsverteilung der in Klasse I (beide Allele <1000 bp), I/III (ein Allel <1000 bp, ein Allel >1500 bp) und III (beide Allele >1500 bp) unterteilten Fragmente war folgendermaßen: 38,4% I, 59,4% I/III und 2% III.

Wie bei den CYP17-Genotypen wurden auch die InsVNTR-Klassen zur Höhe der Steroidhormon-Serumspiegel und der klinischen Symptomatik korreliert. Statistisch signifikante Ergebnisse traten nur unter Einbeziehung der CYP21-Genotypen auf, was auch dabei wieder den wichtigen Einfluss der 21-Hydroxylase unterstreicht. Dies weist auf die Bedeutung der adrenalen Androgenproduktion bei Frauen mit Hyperandrogenämie hin. Zur genaueren Differenzierung zwischen adrenaler oder ovarieller Ursache der Hyperandrogenämie sind weitere Untersuchungen mit ovariellen Stimulationstests unter adrener Suppression notwendig.

Zur weiteren Differenzierung der Rolle des Insulin-Gens bei Frauen mit Hyperandrogenämie müssten weitere diagnostische Tests wie orale Glukose-Belastungstests mit Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid durchgeführt werden, um eine Assoziation der Klasse III-Allele mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz und deren möglichen Einfluss auf den Androgenhaushalt bei Frauen weiter zu klären.

Die hier untersuchten genetischen Polymorphismen im Gen CYP17 und im Insulin-Gen spielen eine Rollen bei Frauen mit klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie. Jedoch können beide Gene als hauptverantwortliche Gene für den Androgenüberschuss aus-

geschlossen werden. Eine genetische Diagnostik für CYP17 und das Insulin-Gen würde bei Frauen mit Hyperandrogenämie keine diagnostischen Hinweise oder Therapieoptionen erbringen. Allenfalls könnten Mutationen im Gen CYP21 als Ursache für adrenale Hyperandrogenämie und adrenogenitales Syndrom (late-onset-Form) untersucht werden.