



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Mutationsanalyse des SCN5A Gens für den Herzmuskel-spezifischen spannungsgesteuerten Natriumkanal Nav1.5 bei Herzinfarktpatienten mit Kammerflimmern

Autor: Tim Böhringer
Institut: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Hintergrund:

Mutationen im SCN5A-Gen sind als Risikofaktor für Arrhythmien bekannt. Bei 10-20% der Patienten mit einem Brugada-Syndrom und 6% der Patienten mit einem Long-QT-Syndrom (LQTS Typ3) können Mutationen im SCN5A-Gen nachgewiesen werden. In der westlichen Welt ist Kammerflimmern im Rahmen der ersten Stunden eines akuten Herzinfarktes die Hauptursache des plötzlichen Herztodes. Wir untersuchten, ob Patienten die während eines Herzinfarktes Kammerflimmern entwickeln, vermehrt Mutationen im SCN5A-Gen aufweisen und diese somit als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod zu werten sind.

Methode:

Es wurde eine Sequenzierung der Exone 2 bis 28 des SCN5A-Gens von 49 Patienten (AMI/VF+), die während eines akuten Herzinfarktes Kammerflimmern entwickelt hatten, durchgeführt. Gleichzeitig konnten 79 Patienten (AMI/VF-) mit einem Herzinfarkt ohne Kammerflimmern nach der Etablierung der High-Resolution-Melting Methode auf Mutationen im SCN5A-Gen überprüft werden. Proben mit einem mutations-verdächtigen HRM-Ergebnis wurden ebenfalls sequenziert. Die Ergebnisse der Sequenzierung wurden mittels einer selbstprogrammierten Software mit der Originalsequenz aus der NCBI-Datenbank abgeglichen. Abweichungen der Sequenz wurden auf mögliche Sequenzierungsfehler überprüft. Wenn dieser ausgeschlossen werden konnte, wurde eine Typisierung mittels einer PCR mit sequenz-spezifischen Primer für diese Sequenzabweichung bei allen Patienten der AMI/VF+ und der AMI/VF- Gruppe durchgeführt. Als Kontrollgruppe wurden 480 Blutspender auf diese Mutation mittels einer SSP-PCR typisiert.

Ergebnis:

Neun Genvarianten des SCN5A-Gens konnten gefunden werden. Die Polymorphismen 87G>A, 1673A>G, 2788-6C>T und 5457T>A weisen keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe auf. 3181G>A und 4509C>T sind stille Mutationen und wurden nicht mittels SSP untersucht. Die seltene missense Mutation 3578G>A (R1193Q) konnte in einer Probe eines 79 Jahre alten Mannes in der AMI/VF+ Gruppe festgestellt werden. Einzig eine Probe der 480 Proben der Kontrollgruppe wies diese Genvariante ebenfalls auf. Im Exon 27 wurde die missense Mutation 4786T>A (F1596I) in der Probe eines 54 Jahre alten Mann der AMI/VF+ Gruppe identifiziert. Sowohl in der AMI/VF- als auch in der Kontrollgruppe war diese Mutation nicht vorhanden. Im Exon 6 wies eine Probe der AMI/VF+ Gruppe die stille Mutation 630G>A auf. Diese ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Schlussfolgerung:

Der Großteil der untersuchten Proben wies keine Mutation im SCN5A-Gen auf. Der Zusammenhang zwischen den Mutationen 3578G>A, 4786T>A und 630G>A und dem Auftreten von Kammerflimmern im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ist durch die vorliegenden Ergebnissen nicht hinreichend geklärt. Die Typisierung einer größeren Anzahl von Patienten wäre erstrebenswert.