

Angelika App  
Dr. med.

## **Untersuchung des Exon 2- und Exon 3-Polymorphismus im Bradykinin B<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen hinsichtlich einer Assoziation mit essentieller Hypertonie und IgA-Glomerulonephritis**

Geboren am 01. 07. 1972 in Bretten  
Reifeprüfung am 18. 05. 1992 in Bruchsal  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/1993 bis WS 1999/2000  
Physikum am 30. 03. 1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Kapstadt / Südafrika  
Staatsexamen am 09. 11. 1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. E. Ritz

Bei der Hypertonie handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehung stark durch genetische Faktoren beeinflusst wird. Nach heutigem Kenntnisstand führt das Zusammenspiel kleiner genetischer Varianten mit exogenen Faktoren zur Entwicklung einer Hypertonie. Die Schwierigkeit, die genetische Grundlage dieser polygenen Erkrankung aufzuschlüsseln, liegt vor allem in der Identifizierung Hypertonie-relevanter Gene. Ursächlich sind dafür die vielfältigen Kombinationen genetischer Varianten und insbesondere die unterschiedliche Zusammensetzung dieser Kombinationen bei verschiedenen Individuen verantwortlich. Mit Hilfe aussagekräftiger Tiermodelle konnten jedoch den Genen des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) eine große Bedeutung als Kandidaten-Gene zugeschrieben werden. Die Glomerulonephritis (GN) ist eine Nierenerkrankung, die eng mit Hypertonie verbunden ist, und an deren Entwicklung ebenfalls genetische Faktoren beteiligt sind. Es wird angenommen, daß die Gene des KKS auch bei der Entstehung der Glomerulonephritis als Kandidaten-Gene eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Assoziation des Exon 2 - bzw. Exon 3 - Polymorphismus im Bradykinin B<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen mit Hypertonie bzw. Glomerulonephritis besteht.

Für die Assoziationsstudie der B<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen-Polymorphismen mit Hypertonie (HT) wurden 160 Patienten mit eindeutiger Hypertonie und 149 Normotoniker als Kontrollgruppe ausgewählt. Zur Durchführung der Assoziationsstudie der B<sub>2</sub>-Rezeptor-Gen-Polymorphismen mit Glomerulonephritis (GN) wurden die 224 ausgewählten Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Patienten mit stabiler Nierenfunktion (sNF: n=152) und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (tNI: n=72).

Sowohl die HT-, als auch die GN-Studienpopulation wurde jeweils bezüglich des Exon 2 - und des Exon 3 - Polymorphismus genotypisiert. Nach PCR-Amplifikation der polymorphen Region mit spezifischen Primern konnte der Exon 2 - und der Exon 3 - Polymorphismus auf Agarose-Gelen nachgewiesen werden.

Bei der HT-Studienpopulation konnte ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen des Exon 2 - Polymorphismus zwischen den Normotonikern und den Hypertonikern festgestellt werden (2-seitiger Fisher's Exakt Test:  $p=0,016$ ). Der CT-Genotyp kam bei den hypertonen Patienten verglichen mit den Normotonikern weniger häufig vor.

Auch bei den Allelfrequenzen des Exon 2 - Polymorphismus konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (Fisher's Exakt Test:  $p=0,028$ ).

Eine Assoziation des Exon 3 - Polymorphismus mit Hypertonie war jedoch nicht nachweisbar.

Bei der GN-Studienpopulation konnte weder eine Assoziation des Exon 2 - noch des Exon 3 - Polymorphismus mit Glomerulonephritis festgestellt werden.

In einer kürzlich von Zychma et al. veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, daß der Exon 2 - Polymorphismus des  $B_2$ -Rezeptor-Gens eine protektive Rolle bei der Entstehung der terminalen Niereninsuffizienz spielt.

Auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung des Exon 2 - Polymorphismus zwischen Patienten mit sNF und Patienten mit tNI beobachtet wurde, war jedoch eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten des CC-Genotyps bei den terminal Niereninsuffizienten zu erkennen.