

Ralf Weber

Dr. med.

## **Zur Rolle des COL5A1-Gens in der Pathogenese spontaner Dissektionen hirnversorgender Gefäße**

Geboren am 19.11.1970 in Eppingen

Reifeprüfung am 15.05.1990 in Erguß

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis SS 1999

Physikum am 25.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Pretoria/ Süd-Afrika

Staatsexamen am 10.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. B. Wildemann

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 19 Patienten mit ultrastrukturellen Veränderungen der retikulären Dermis eine Mutationssuche im COL5A1- Gen durchgeführt.

Nach Entnahme einer Hautbiopsie wurden Fibroblastenkulturen angelegt, aus denen RNA isoliert wurde. Durch eine Umschreibung in cDNA konnte die gesamte kodierende Sequenz für COL5A1 mit Hilfe der PCR in 16 überlappende Fragmente amplifiziert werden. Diese Amplifikate wurden anschließend einem Restriktionsverdau zugeführt, um Fragmente mit einer Länge von 100-300 bp zur Multiplex-SSCP Analyse zu generieren. Ein Teil der Amplifikate wurde sofort einer Direktsequenzierung zugeführt.

Die parallele Analyse mittels SSCP und Direktsequenzierung erbrachte den Nachweis von vier Polymorphismen und einer missense-Mutation an Position 700 bei einem Geschwisterpaar. Ein Polymorphismus an Position 864 konnte nach Verdau mit dem Restriktionsenzym Pst I als RFLP bestätigt werden.

Die missense-Mutation, die einen möglichen Phänotyp ausbilden könnte, ist jedoch schwierig zu interpretieren, da auf der Basis der Ultrastruktur der Haut eines der Geschwister nur leichte Veränderungen aufwies, währenddessen das andere Geschwister überhaupt keine

Auffälligkeiten zeigte. Obgleich die Mutter dieses Geschwisterpaares auch das Allel mit der missense-Mutation an Position 700 trägt, hat diese nie ein cerebrovaskuläres Ereignis in Form einer sCAD erfahren. Somit bleibt also offen, ob diese Mutation das Risiko zur Entwicklung einer sCAD erhöht. Dennoch ist es möglich, daß die Mutter, trotz eines erhöhten Risikos für sCAD nie eine sCAD entwickelte.

Es konnte erstmals gezeigt werden, daß das COL5A1-Gen bei Patienten mit sCAD nicht ein kausalpathogenetisch bedeutendes Kandidatengen für das Auftreten spontaner arterieller Dissektionen ist.

Unter Berücksichtigung der bis heute vorliegenden Untersuchungen bleibt einzig der ultrasrukturell gut definierte Phänotyp von Patienten mit sCAD, der als Marker für eine Assoziation mit der Prädisposition zu CAD fungiert. Dieser Phänotyp könnte bei Patienten mit großen Familien der Schlüssel zur Identifizierung von Kandidatengenen sein, die kausal für die Entstehung von sCAD verantwortlich sind. Bisherige Untersuchungen deuten darauf hin, daß dies Gene sein könnten, die eine wichtige Position im Gefüge der extrazellulären Matrix haben.