



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

**Die Prävalenz von Genpolymorphismen nikotinerger  
Acetylcholinrezeptoren bei Rauchern und Alzheimer-Patienten**

Autor: Dennis Haßmann  
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie  
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Durch unsere Arbeitsgruppe konnte zum ersten Mal der Nachweis erbracht werden, dass Thrombozyten funktionsfähige nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) exprimieren. Diese finden sich sonst vor allem an der motorischen Endplatte, sowie in großer Anzahl im zentralen Nervensystem.

Für beinahe jede Untereinheit dieser Rezeptoren wurden funktionelle SNPs nachgewiesen, die sich mit diversen Erkrankungen assoziieren ließen, wie z.B. Nikotinabhängigkeit und M. Alzheimer. Für diese wird eine polygenetische Ätiologie angenommen. Es wurde beschrieben, dass der SNP rs2236196 im CHRNA4 Gen mit Nikotinabhängigkeit in Verbindung steht. Der SNP rs374853 und der 2bp INDEL Polymorphismus rs201490160 in den CHRNA7 und CHRFA7A Genen ist mit einem erhöhten Risiko für die Alzheimer Erkrankung (AD) assoziiert. Ziel der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen zur Prävalenz der jeweiligen Polymorphismen in entsprechenden Kollektiven von Patienten und Kontrollen.

In die Raucherstudie wurden insgesamt 1.031 Probanden (777 Nichtraucher und 254 Raucher) eingeschlossen, wobei es sich vorwiegend um gesunde Blutspender handelte. Die Probanden der AD-Studie wurden in Kooperation mit dem ZI Mannheim rekrutiert. Es handelte sich um 36 Patienten und 38 altersentsprechende gesunde Kontrollen.

Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Raucher die zuvor beschriebene Assoziation zum rs2236196 nicht bestätigt werden konnte. Die Gründe hierfür können vielschichtig sein. Sie finden sich vor allem in dem umfangreichen Wechselspiel der Nikotinabhängigkeit aus Biologie, Psyche und sozialer Komponenten.

Für den INDEL Polymorphismus und den benachbarten SNP rs374853 zeigte sich vor allem eine Auffälligkeit im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. Es kam zu einer Überrepräsentierung der Heterozygoten. Diese Auffälligkeit scheint vor allem dem Vorhandensein von CHRFA7A geschuldet zu sein, das durch eine partielle Duplikation von CHRNA7 entstanden ist und sich aufgrund seiner identischen Basenfolge mittels der PCR-SSP und der TaqMan-Methode nicht von CHRNA7 unterscheiden lässt. Selbst eine gekoppelte PCR-SSP Analyse beider Polymorphismen konnte das Problem nicht vollständig lösen.

Für den SNP rs3087454 konnte in der Literatur eine Assoziation zur Auftretenswahrscheinlichkeit von M. Alzheimer hergestellt werden. In unserer Untersuchung zeigte sich jedoch keine Bestätigung der Voruntersuchungen. Dies kann vor allem unserer kleineren Untersuchungsgruppe geschuldet sein, sodass hier in nachfolgenden Studien eine Erweiterung der Probandenanzahl erfolgen muss.

Für die von uns untersuchten SNPs im Bereich der  $\beta$ 2-Untereinheit konnte keine signifikante Auffälligkeit herausgearbeitet werden, da das Auftreten der SNPs zu selten war, um sie mit der Anzahl an vorhandenen Proben ausreichend zu untersuchen.

Insgesamt betrachtet war keiner der genannten genetischen Marker in unseren Untersuchungskollektiven mit dem jeweiligen Krankheitsbild assoziiert. Diesbezüglich konnten also die Literaturdaten nicht bestätigt werden. Das ursprüngliche Ziel, die genetischen Marker mit der Expressionsstärke der nAChR in Thrombozyten zu korrelieren, wurde daher nicht weiter verfolgt.