

Rastislav Pjontek  
Dr. med.

## **Copy number variation in patients with cervical artery dissection**

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Caspar Grond-Ginsbach

Zervikale arterielle Dissektionen (CeAD) treten bei gesunden jungen Menschen ohne typische vaskuläre Risikofaktoren auf und stellen eine der Hauptursachen für ischämischen Schlaganfall in dieser Gruppe dar. Die Mehrheit der CeAD-Patienten und -Patientinnen weist geringfügige Bindegewebsveränderungen in Hautbiopsien auf. Kopienzahlvariationen (CNV) sind submikroskopische strukturelle Variationen des Genoms, meist Deletionen oder Duplikationen, mit möglichen Auswirkungen auf den Phänotyp, die von veränderter Anfälligkeit für Krankheiten bis zu funktionellen Störungen reichen können.

Die zwei Hauptziele dieser Arbeit waren: 1. methodisch sicherzustellen, dass die Ergebnisse der genomweiten Analyse realen Kopienzahlvariationen entsprechen und keine Artefakte darstellen; 2. spezifische Suche nach seltenen Deletionen und Duplikationen, die für CeAD prädisponieren könnten.

Die genomweite Analyse eines Patienten mit Verdacht auf autosomal-dominante Leukodystrophie (ADLD) ergab eine Duplikation auf dem langen Arm des fünften Chromosoms, die Lamin B1 Gen beherbergt, wie in der Literatur beschrieben. Die Mutation konnte durch mehrere PCR-basierte Methoden validiert werden. Übereinstimmende Ergebnisse dienten als Machbarkeitsnachweis für die weitere Analyse der Patienten und Patientinnen mit zervikalen Dissektionen.

Die DNA von 70 Patienten und Patientinnen mit zervikalen Dissektionen (davon 21 mit normalem Bindegewebe und 49 mit morphologischen Veränderungen ihres dermalen Bindegewebes) wurde mit Affymetrix 6.0 Microarray analysiert. Die primären Ergebnisse wurden einem komplexen Filterprozess unterzogen. CNVs, die bei 403 Kontrollpersonen und bei 2402 veröffentlichten gesunden Personen fehlten, wurden als CeAD-assoziiert angesehen. CeAD-spezifische CNVs mit potenzieller biologischer Relevanz wurden mit unabhängigen PCR-basierten Methoden einschließlich Sequenzierung validiert. Die identifizierten CNVs wurden mit Hilfe von Gene Ontology (GO) Term Mapper analysiert, um Assoziationen mit biologischen Prozessen zu erkennen.

Bei 49 Patienten und Patientinnen mit Bindegewebsveränderungen wurden 13 CeAD-assoziierte CNVs festgestellt, die 83 proteinkodierende Gene enthalten. Weitere fünf CeAD-assoziierte CNVs mit neun Genen wurden bei 21 Patienten mit normalem Bindegewebsphänotyp gefunden. CeAD-spezifische CNVs umfassten signifikant mehr Gene, die an der Organisation der extrazellulären Matrix (COL5A2 und COL3A1 sowie SNTA1;  $p = 0,035$ ) und der Kollagenfibrillen (COL5A2 und COL3A1;  $p = 0,0001$ ) beteiligt sind, sowie tendenziell auch Gene, die beim TGF-beta-Rezeptor-Signalweg von Bedeutung sind (COL3A1 und DUPS22;  $p=0,068$ ).

Zusammenfassend können seltene Kopienzahlvariationen zur Pathogenese von zervikalen Dissektionen beitragen, insbesondere bei Patienten mit mikroskopischen Bindegewebsveränderungen.