

8 Zusammenfassung

Das akute Koronarsyndrom (ACS), welches die instabile Angina pectoris, den Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod umfasst, ist als kardiovaskuläre Erkrankung eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und der westlichen Industriestaaten. Ursache des ACS ist ein Gefäßverschluss bei der Atherosklerose, der wiederum verursacht wird durch Thrombozytenaggregation in den betroffenen Gefäßen.

Für die Bindung von Faktoren bei der Thrombozytenaggregation stellt der Glykoproteinrezeptor GPIIb/IIIa hierbei einen Schlüsselrezeptor dar. Bei der Stimulation von Thrombozyten werden auf den Oberflächen äußerst viele Fibrinogen-Bindungsstellen in Form des GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplexes gebildet. Fibrinogen ist verantwortlich für die Vernetzung und damit die Aggregation von Thrombozyten in verletzten Gefäßen.

Ein zusätzlicher Faktor zur Förderung Thrombozytenaggregation ist die Neutrophile Elastase (ELA2), eine Serinprotease, die in der Lage ist, durch Proteolyse den GPIIb/IIIa-Rezeptorkomplex in einen aktiven Zustand zu überführen.

Im Ganzen ist das ACS eine komplexe Erkrankung, die durch verschiedene genetische Faktoren, posttranskriptionelle Mechanismen und Umwelteinflüsse determiniert wird. Um die genetischen Faktoren an dieser Stelle näher zu beleuchten, wird der Kandidatengenansatz herangezogen, bei dem Gene bzw. deren Produkte definiert werden, welche direkt oder indirekt an der Thrombozytenaggregation beteiligt sind.

Genetische Varianten einzelner Kandidatengenen könnten somit allein oder in Kombination einen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation haben und damit an der Pathogenese des ACS beteiligt sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die Gene für α -Fibrinogen, γ -Fibrinogen und Neutrophile Elastase als Kandidatengene identifiziert und mittels verschiedener molekular- und zellbiologischer Methoden systematisch auf genetischen Varianten untersucht. Neu identifizierte genetische Polymorphismen wurden in großen Populationen auf Assoziationen mit dem ACS geprüft.

Insgesamt konnten durch PCR-gestützte SSCP-Analyse und Sequenzierung 13 neue Varianten in den drei Genen identifiziert werden, von denen zwei im ELA2 häufige Varianten darstellen. Nur eine Variante – Serin173Serin – zeigt bei dem seltenen A-Allel ein signifikant häufigeres Auftreten bei Patienten in Großbritannien. In Populationen anderer geografischer Herkunft konnte dies nicht bestätigt werden.

Bei dem zweiten Polymorphismus konnte indes kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in sämtlichen Gruppen festgestellt werden.

Aufgrund der funktionellen Eigenschaften und des Auftretens bei einem sehr jungen Patienten mit Myokardinfarkt und positiver Familienanamnese wurde die 53 bp Deletionsvariante im Promotor von ELA intensiv untersucht. Subklonierungen und die Transfektionen in geeignete Zell-Linien ergab allerdings keinen Unterschied der Konstrukte in der Promotoraktivität.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass insgesamt genetische Varianten in den drei untersuchten Genen nur wenige Rückschlüsse auf die Assoziation mit ACS zulassen. Möglicherweise hängt dies auch mit der Größe der untersuchten Populationen zusammen, sicherlich aber auch an der Vielschichtigkeit der Pathophysiologie des ACS. Die Ergebnisse der Untersuchungen und deren Einfluss auf Phänotypen des ACS sind sehr vielfältig, da das ACS nicht monogenetisch ist, sondern durch den Einfluss sehr vieler Gene und deren Interaktion mit der Umwelt geprägt wird.

Gleichwohl liefert die vorliegende Arbeit erste Hinweise auf genetische Varianten in Kandidatengenen für das ACS, was zu einem besseren Verständnis der genetischen Einflüsse dieser Genprodukte auf die Pathophysiologie und Ausbildung des ACS beitragen kann.