

## 5 Zusammenfassung

Es wird angenommen, dass Mutationen in Sarkomergenen in bis zu 10% die Ursache einer familiären DCM darstellen.

Eines der Ziele dieser Dissertation war es in einer Kohorte von 46 unverwandten Patienten mit idiopathischer DCM (IDC) Varianten in den Sarkomerproteinen MYBPC3 und TPM1 zu identifizieren.

Zu diesem Zweck wurde aus dem Vollblut der Patienten DNA extrahiert und anschließend das entsprechende Fragment mittels PCR amplifiziert. Das Amplifikat wurde denaturiert und einer SSCP-Analyse und gegebenenfalls Sequenzierung zugeführt.

Mutationen im Sarkomerprotein MYBPC3 wurden bisher nur bei Patienten mit HCM als Krankheitsursache gefunden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmalig bei Patienten mit IDC Mutationen im *MYBPC3*- Gen identifiziert werden.

Es wurden bei vier verschiedenen Patienten unterschiedliche heterozygote Mutationen (A774T, D880E, N948T und A536A) gefunden. Bei allen Mutationen handelt es sich um Basenaustausche. Drei der Patienten weisen eine Mutation auf, die zu einem Basenaustausch führt, der wiederum die Ursache einer Aminosäuresubstitution darstellt. Diese Form der Punktmutation wird als Missense-Mutation bezeichnet. Die Position A774 ist partiell konserviert, während die Aminosäuren an Position 880 und 948 in einer konservierten Domäne liegen. Der vierte Patient zeigt eine stumme Mutation, bei der der Basenaustausch nicht zu einer Aminosäuresubstitution führt.

Die drei Aminosäuresubstitutionen befinden sich in derselben Domäne des MYBPC3. Diese Region befindet sich am C-terminalen Ende des Proteins und ist für die Interaktion mit dem A-Band verantwortlich. Es wird angenommen, dass diese Interaktion eine wichtige Funktion in der Regulation der Kontraktion und deren Weiterleitung an das Zytoskelett wahrnimmt. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Mutationen die Regulation der Kontraktion negativ beeinflussen und so zu einer Abnahme der Kontraktionsstärke führen. Dieses führt dann vermutlich über einen bisher unbekanntem Mechanismus zu einer DCM.

---

Eine der Aminosäuresubstitutionen (N948T) wurde von uns publiziert (Daehmlow, S. et. al. (2002)), die übrigen Mutationen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Sie wurden weder in 100 gesunden Kontrollen identifiziert, noch in HCM-Patienten bisher gefunden.

Neben den oben beschriebenen Mutationen konnten acht bekannte Polymorphismen im MYBPC3 identifiziert und ausgewertet werden. Die Genotypenverteilung sowohl des Patienten- als auch des Kontrollkollektives entsprach einer Mendelschen Normalverteilung. Aufgrund der nicht signifikant abweichenden Allelfrequenzen zwischen beiden Kohorten ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass die im MYBPC3 identifizierten Polymorphismen eine Relevanz in der Krankheitsentstehung aufweisen.

Keiner der Patienten in der Studienkohorte zeigte Mutationen im *TPM1*-Gen, was am wahrscheinlichsten durch die im Vergleich zur Häufigkeit von Mutationen in diesem Gen zu kleine Kohortengröße bedingt sein könnte.