

## **Diskussion**

In dieser Untersuchung wurden die Exons 27-36 des Myomesingens untersucht. Die Exons 28 und 34 wiesen SNPs auf. Eindeutig nachgewiesen wurden drei SNPs, die sich im Intron 34, Exon 34 und Intron 35 befanden. Außerdem wurde eine *Missense Mutation* in Exon 32 entdeckt. Es ergab sich bei der Analyse der klinischen Daten der Familie eine Cosegregation von Mutation und phänotypischer HCM.

## **Methoden**

Die Mutationsdetektion mittels PCR-SSCP gilt als die einfachste und zuverlässigste Methode zur Aufspürung unbekannter Mutationen in großen Patientenkollektiven. (12, 5) Die Sensitivität der SSCP beträgt 80-90% und kann in Abhängigkeit von den Laufbedingungen der SSCP-Gele variiert werden. Bei dieser Untersuchung wurden zur Erhöhung der Detektionsrate jeweils zwei unterschiedlich zusammengesetzte Gele unter unterschiedlichen Bedingungen pro Exon benutzt. Die Sensitivität der SSCP nimmt außerdem zu, wenn kleine DNA-Fragmente untersucht werden. Daher wurden Fragmente benutzt, die eine Länge von 170-400 Basenpaaren hatten.

Dennoch zeigt die SSCP der Exons 30 und 33, daß wie bei anderen Testverfahren auch falsch positive Ergebnisse auftreten können.

## **SNPs**

SNPs sind sehr weit im humanen Genom verbreitet. Sie treten durchschnittlich alle eintausend Basen auf. (49) Man unterscheidet solche SNPs, die die Aminosäuresequenz verändern, von solchen, die sie nicht verändern. Jene können sich entweder phänotypisch auswirken oder auch nicht. (25) Man vermutet, daß solche SNPs, die durch einen Aminosäureaustausch eine Strukturveränderung von Proteinen bewirken, für einen Großteil der funktionellen Heterogenität der Genexpression und Proteinaktivität im Humangenom verantwortlich sind. Es wurde in letzter Zeit in mehreren Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen häufig beobachteten SNPs und dem Auftreten weit verbreiteter polygener Krankheiten zu finden (z.B. Diabetes, Krebs, kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen und andere). (36, 13) Die SNPs, die im Myomesingen in der vorliegenden Arbeit identifiziert worden sind, verursachen keinen Aminosäureaustausch. Der SNP, der im

Exon 34 liegt, ist bereits bekannt und befindet sich in der NCBI-SNP-database im Internet([www.ncbi.nlm.nih.gov/entreznucleotide](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entreznucleotide) ; dbSNP:1143657).

Es bedarf weiterer Untersuchungen, um festzustellen, ob die vorliegenden SNPs einen Einfluß auf die Entstehung oder Ausprägung von HCM ausüben.

### ***Identifikation der Mutation***

Bisher sind 12 Gene bekannt, die HCM verursachen (7). Man vermutet den Zusammenhang, daß HCM hauptsächlich durch defekte Sarkomerproteine verursacht wird, die der Krafterzeugung im Sarkomer dienen, während DCM hauptsächlich durch defekte Bestandteile des Cytoskeletts verursacht wird, welche der Kraftübertragung vom Sarkomer auf die umgebenden Strukturen der Muskelzelle dienen (7). Es war daher ein vielversprechender Ansatz, das Sarkomerprotein Myomesin in einem Kollektiv von HCM-Patienten auf Mutationen zu screenen. Die Tatsache, daß eine Variante gefunden wurde, die wahrscheinlich HCM verursacht, spricht für die Richtigkeit dieses Ansatzes, und ist darüberhinaus interessant, weil somit Myomesin ein neues Kandidatengen für die Entstehung von HCM ist.

Die vorliegende Mutation stellt einen sehr konservativen Aminosäureaustausch dar, da sich Valin und Isoleucin nur in einem einzigen Kohlenstoffatom unterscheiden. Möglicherweise besteht der Grund dafür, daß bisher noch keine anderen, schwerwiegenderen Mutationen an funktionell bedeutsameren Stellen gefunden worden sind, darin, daß im Fall der vorliegenden Mutation bereits das Maximum an möglichen und gerade noch mit dem Leben zu vereinbarenden Veränderungen der Struktur des Myomesins ausgeschöpft ist. Diese Annahme setzt voraus, daß das Myomesin ein wichtiges Protein ist, dessen Funktion unerlässlich ist, damit der Skelett- bzw. Herzmuskel seiner jeweiligen Aufgabe nachkommen kann. Diese Annahme wird gestützt durch die Untersuchung von Schultheiss et al.(1990) (46), die gezeigt hat, daß Myomesin in allen Muskelfasern vorkommt und zu einem sehr frühen Zeitpunkt in das Sarkomer integriert wird, sobald die ersten gestreiften Myofibrillen zu sehen sind. Dies unterstreicht die besondere Wichtigkeit des Myomesins bei der Myofibrillogenese sowie bei der Verbindung des Titins mit den dicken Filamenten.

### ***Familie***

Die Familie, die in dieser Arbeit untersucht wurde, umfaßt drei Generationen, über die die Mutation weitergegeben worden ist. Sechs Individuen tragen die Mutation.

Von diesen sind drei klinisch betroffen. Bei dem Indexpatienten ist die HCM im Alter von 48 Jahren diagnostiziert worden. Sein Bruder, der ebenfalls betroffen ist, ist 51 Jahre alt. Über das genaue Alter der Diagnosestellung ist nichts bekannt. Die Mutter der beiden Patienten ist 75 Jahre alt und ebenfalls an HCM erkrankt. Von den Kindern der beiden sind drei von der Mutation betroffen, aber sie sind im Alter von 23-26 noch zu jung, als daß die HCM sich bei ihnen hätte entwickeln können. Es gibt mehrere Argumente dafür, daß die gefundene Mutation HCM auslöst: Erstens weisen alle von HCM betroffenen Familienmitglieder auch die Mutation auf. Das Auftreten klinischer Symptome verzögert sich in den meisten Fällen von HCM zumindest bis zum frühen Erwachsenenalter. (43) Man kann also davon ausgehen, daß die Kinder noch zu jung sind, um an HCM zu erkranken. Zweitens wurden Blutproben von 285 Blutspendern und 317 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zur Kontrolle mit dem gleichen Enzym wie die Mutation verdaut. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, daß es sich bei dieser Variante um einen seltenen Polymorphismus handelt, da diese Variante in diesen Kollektiven nicht vorkommt.

Drittens zeigt der Sequenzvergleich verschiedener Spezies, daß das betroffene Codon in der Evolution streng konserviert worden ist. Dies spricht dafür, daß dieser Bereich eine wichtige Funktion erfüllt. Es fällt auf, daß zwei Familienmitglieder, die die Mutation tragen, neben den Symptomen der HCM auch an einem zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits diagnostizierten Hypertonus leiden. Man geht allerdings davon aus, daß Hypertonie und HCM oftmals nebeneinander existieren können, denn beide Krankheitsbilder sind heterogene Krankheiten, die durch unterschiedliche Gendefekte verursacht werden können. Gerade bei älteren Patienten mit HCM findet sich häufig auch ein Hypertonus als Begleiterscheinung. (7) Solche Konstellationen treten oftmals in verschiedenen Studien zu Familien mit HCM auf. (10)

### ***Phänotypische Auswirkungen der Mutation***

Die von der Mutation betroffenen HCM-Patienten sind heterozygot. Wahrscheinlich übt die Mutation einen dominanten Effekt aus. Im Vergleich mit bereits bekannten Krankheitsgenen scheint der vorliegende Aminosäureaustausch zu denjenigen Mutationen zu gehören, die sich erst im fortgeschritteneren Alter in Form einer HCM bemerkbar machen. So entwickeln z.B. Träger einer Mutation im  $\beta$ -MHC-Gen meist

in den ersten beiden Lebensjahrzehnten Symptome, während Träger einer cMyBP-C-Mutation erst im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt Symptome einer HCM entwickeln. Die nachfolgende Tabelle stellt noch einmal einige bekannte HCM-verursachende Mutationen und ihre Prognose gegenüber. Die Myomesin-Mutation wäre anhand der bisherigen Daten am ehesten mit einer intermediären Prognose verbunden.

Sarkomerprotein	Prognose		
	günstig	intermediär	Ungünstig
βMyosin Heavy Chain	Gly256Glu Leu908Val Val606Met Phe513Cys Asn232Ser	Arg249Gln Glu930Lys Val606Met	Arg403Gln Arg719Trp Arg453Cys Arg723Gly
Cardiales Troponin T	Ser179Phe	Phe110Ile	Arg92Gln Arg92Trp Ile79Asn DelGlu160 Ser179Phe (homozygot)
MYBP-C	Alle außer SASint20	SASint20	
Alpha-Tropomyosin	Asp175Asn		
Myosin light chains		Daten unvollst.	

**Tabelle 18: Mutationen mit unterschiedlicher Prognose**

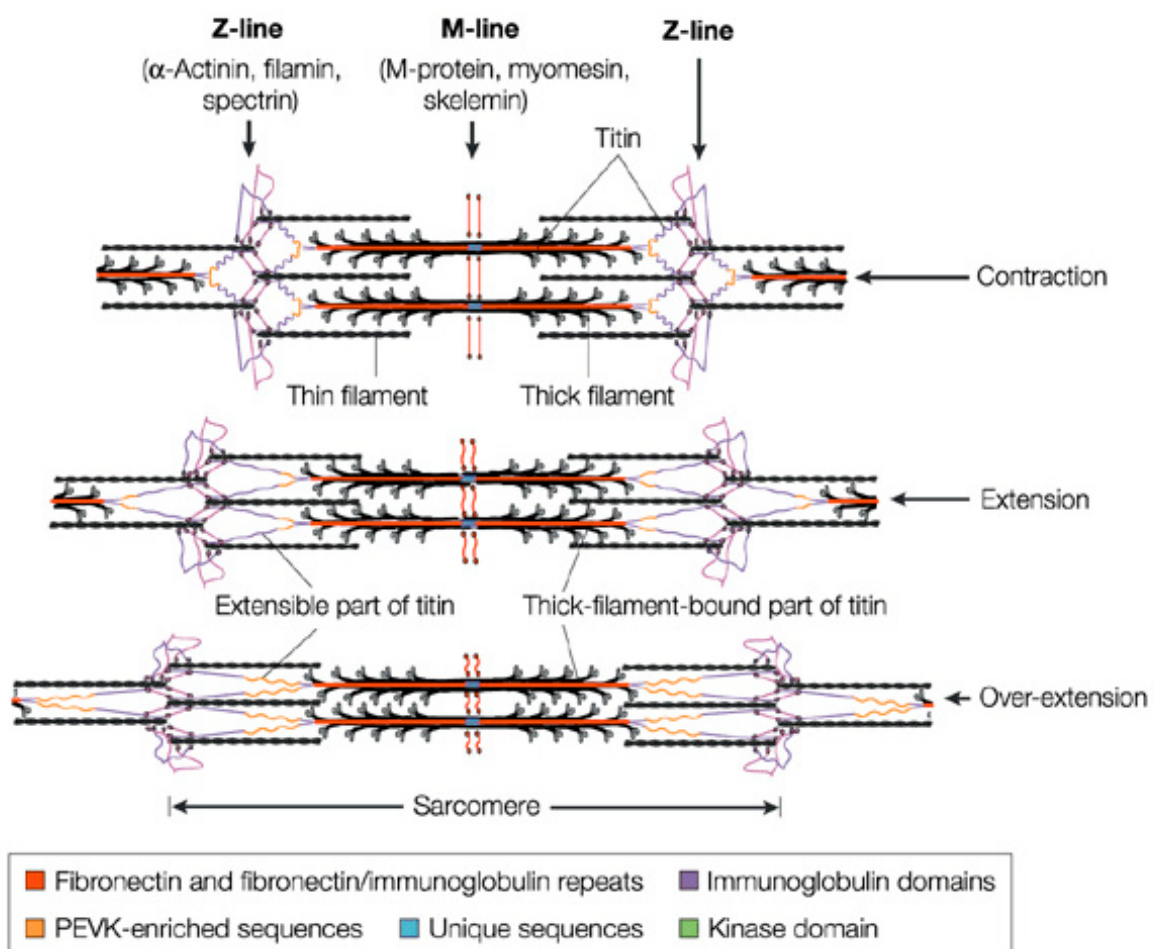
Die Tabelle veranschaulicht, daß verschiedene Mutationen in bisher bekannten Krankheitsgenen jeweils eine unterschiedliche Prognose haben. Da sich die Myomesin-Mutation ausgehend von den vorliegenden klinischen Daten im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt manifestiert, wäre sie verglichen mit den anderen bekannten Mutationen am ehesten mit einer intermediären Prognose verbunden. (Tabelle aus Circulation (43))

Man kann die Mutation mit bereits bekannten Varianten vergleichen, die in anderen elastischen Sarkomerproteinen vorkommen. Satoh et al. haben herausgefunden, daß eine Mutation im Titin-Gen, die sich im Bereich der Bindungsstelle für  $\alpha$ -Aktinin befindet, HCM auslöst.

Der pathogenetische Einfluß wird darauf zurückgeführt, daß die Bindungsaffinität des Titins zum Aktinin verändert wird. Dies führt dazu, daß die Kraftübertragung zwischen den elastischen Komponenten des Sarkomers gestört ist. Die Feststellung, daß die Träger dieser Variante zwar an HCM, jedoch nicht an Myopathien der Skelettmuskeln erkranken, obwohl Titin genauso wie auch Myomesin(41) im Skelettmuskel vorkommt, wird darauf zurückgeführt, daß durch die kontinuierliche mechanische Belastung im Herzmuskel selbst eine für den Skelettmuskel weniger schwerwiegende Mutation sich im Herzen nach vielen Jahren bemerkbar macht. (45)

## Auswirkungen der Mutation auf molekularer Ebene

Wenn nun also Myomesin ein wichtiges Sarkomerprotein ist, worin besteht dann seine genaue Funktion in der M-Bande? Welche Funktion hat insbesondere die von der Mutation betroffene Domäne 12, und inwiefern wirkt sich die Mutation auf deren Funktion aus, so daß dadurch eine hypertrophe Kardiomyopathie verursacht wird? Man geht davon aus, daß die Elastizität des quergestreiften Muskels durch die besonderen Eigenschaften des Proteins Titin gewährleistet wird. (51) Dieses ist ein riesiges Protein, welches von der Z-Scheibe bis zur M-Bande des Sarkomers reicht und sowohl eine Stützfunktion für die Myofilamente inne hat, als auch die elastischen Eigenschaften des Muskels aufrecht erhält. Diese Funktion ist gerade im Herzmuskel besonders wichtig, da das Herz aufgrund seiner Pumpfunktion kontinuierlichen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist, die durch ein elastisches System abgefangen werden müssen.



**Abbildung 54: Elastische Bestandteile des Sarkomers**

Die Abbildung veranschaulicht, daß das Sarkomer einen elastischen Halteapparat besitzt. Dieser wird von verschiedenen miteinander verbundenen Proteinen gebildet, die sich im Verlauf von Systole

(Contraction) und Diastole (Extension) verformen. Diese Proteine sind Titin sowie die dargestellten Proteine der Z-Scheibe und M-Bande. (Abbildung aus Nature Reviews (51))

Titin ist sowohl im Bereich der Z-Scheibe als auch im Bereich der M-Bande über verschiedene Stützproteine mit den Bestandteilen des Sarkomers quervernetzt. Im Bereich der M-Bande sind dies das M-Protein und Myomesin. Millman et al haben festgestellt, daß M-Protein und Myomesin sich während der Muskelkontraktion passiv deformieren. (51) Dies läßt darauf schließen, daß die Funktion der M-Band-Proteine nicht nur in einer Quervernetzung des Titins mit den Myosinfilamenten besteht, sondern auch darin, eine Kraftübertragung im Bereich der elastischen Strukturen des Sarkomers zu gewährleisten. Es gibt mehrere Anhaltspunkte, die für diese Annahme sprechen: Zunächst sollte man die einzelnen Proteine des Sarkomers nicht als voneinander getrennte Einheiten betrachten, sondern man muß sich klar machen, daß das Sarkomer eine äußerst präzise aufeinander abgestimmte funktionelle Einheit darstellt, dessen einzelne Bestandteile nur im Kontext mit den anderen Proteinen gesehen werden können. Deren Funktion besteht zum einen darin, auf möglichst effiziente Weise die Kraft, die zur Muskelkontraktion benötigt wird, zu erzeugen und auf das Zytoskelett zu übertragen. Zum anderen muß gewährleistet sein, daß die Kräfte, die kontinuierlich insbesondere im Herzmuskel auftreten, durch die elastischen Komponenten des Sarkomers abgefedert werden. Diese Proteine sind  $\alpha$ -Aktinin, Filamin und Spektrin in der Z-Scheibe, Titin, sowie M-Protein, Myomesin und auch Skelemin in der M-Bande. Letzteres ist eine Splicevariante des Myosins und verbindet die M-Bande mit dem Zytoskelett. Diese elastischen Proteine stellen eine funktionelle Einheit dar.

Darüber hinaus verfügen die M-Band-Proteine Myomesin und M-Protein genauso wie auch Titin über einen modularen Aufbau aus Immunglobulin- und Fibronectin-Domänen sowie über flexible Strukturen zwischen diesen Domänen. (51, 40, 48) Dies läßt darauf schließen, daß ihre Funktion in einer elastischen Abfederung mechanischer Verformung besteht.

Es gibt verschiedene Experimente, die darauf hinweisen, daß diese Elastizität durch die reversible Entfaltung der Ig-Domänen der daran beteiligten Proteine zustande kommt. Z.B. *Atomic Force Microscopy*. (51, 26, 53)

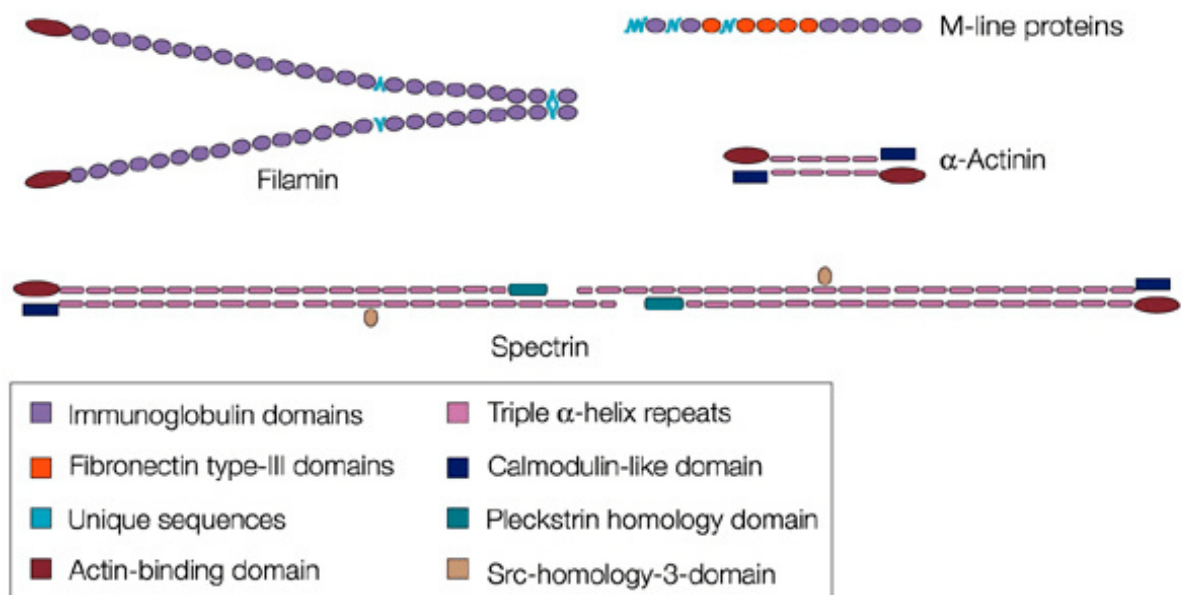
Die Missense Mutation in Exon 32 verändert eine Aminosäure in der Domäne 12 des Myomesins. Diese ist eine solche elastische Immunglobulindomäne. Es ist

vorstellbar, daß eine Konformationsänderung zu einer Funktionsbeeinträchtigung dieser Domäne führt.

### **Anordnung des Myomesins in der M-Bande**

Es ist noch nicht genau bekannt, wie die Myomesin-Proteine in der M-Bande angeordnet sind. Himmel et al. (diese Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht) haben festgestellt, daß die C-terminalen Domänen zweier Myomesin-Proteine miteinander dimerisieren. Und zwar bilden in erster Linie die Domänen 13 miteinander Dimere, die Domänen 12 scheinen die Dimerbildung jedoch zu verstärken. Wenn man diese Fähigkeit zur Dimerisierung in Betracht zieht, ist es denkbar, daß die Aufgabe des Myomesins darin besteht, Myosin- und Titin-Proteine miteinander quervernetzten, ähnlich, wie das Filamin in der Z-Scheibe das Aktin quervernetzt.

Auch diese Funktion könnte durch die in dieser Arbeit untersuchte *Missense Mutation* gestört werden.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

### **Abbildung 55: Einzelne elastische Sarkomerproteine**

Die Abbildung veranschaulicht, daß die verschiedenen elastischen Sarkomerproteine einen ähnlichen modularen Aufbau aus evolutionär miteinander verwandten Proteindomänen haben. Filamin ist in der Z-Scheibe des Sarkomers in Form von Dimeren angeordnet und vernetzt dort Aktinfilamente miteinander. Neuere Untersuchungen zeigen, daß auch Myomesin C-terminal dimerisiert. (Abbildung aus Nature Reviews (51))

Himmel et al. haben das Dimerisierungsverhalten einzelner Domänen des Filamins untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß die carboxyterminalen Domänen der muskelspezifischen Isoform des Filamins miteinander Dimere bilden. Diese Eigenschaft wird durch eine *Hinge-Region* unterstützt, die sich an die terminale Ig-Domäne anschließt. Es liegt also beim Filamin eine ähnliche Situation vor wie im Falle des Myomesins. Auch hier wird die Dimerisierung durch eine benachbarte Domäne stabilisiert. (14) Darüber hinaus haben van der Ven et al. darauf hingewiesen, daß den carboxyterminalen Domänen des muskelspezifischen Filamins eine besondere Bedeutung zukommt, da diese eine spezielle Aminosäureinsertion aufweisen. (52) Desweiteren wird ein Zusammenhang aufgezeigt zwischen der Rolle dieser Filamin-domänen und einer Form der Muskeldystrophie. Möglicherweise wirkt die Mutation des Myomesins sich ähnlich aus wie die Filamin-Mutation.

### ***Pathogenese der HCM***

Der Aminosäureaustausch in Domäne 12 könnte dazu führen, daß die Dimerisierungsfähigkeit der benachbarten Domäne 13 gemindert wird. Eine solchermaßen geschwächte Bindung zweier Myomesine beeinträchtigt deren Fähigkeit, den kontinuierlichen mechanischen Belastungen, die im Herzmuskel auftreten, standzuhalten und die strukturelle Integrität des Sarkomers aufrechtzuhalten. Die Folge davon wäre, daß im Verlauf der Zeit die Anzahl solcher mechanisch geschädigten Sarkomere zunehmen würde. Möglicherweise könnte man in geeigneten Experimenten nachweisen, daß das Verteilungsgleichgewicht der unterschiedlichen Myomesine, die von den beiden Allelen im Herzmuskel exprimiert werden, sich zugunsten des gesunden Myomesins verschiebt, weil das erkrankte Myomesin vermehrt abgebaut wird. Vergleichbare Experimente finden sich in der Literatur. (7)

Wenn ein bestimmter Anteil an Sarkomeren den mechanischen Belastungen der Muskelaktivität nicht standzuhalten vermag, versucht das Herz, die eingeschränkte Funktion zu kompensieren, indem es vermehrt neue Sarkomerproteine exprimiert, wodurch die Zellgröße zunimmt. Das Resultat ist eine Hypertrophie des Herzmuskels, die HCM. (7)

Man könnte in weiterführenden Experimenten versuchen, die besondere Bedeutung des Myomesins bei der Pathogenese der HCM herauszufinden. Eine Möglichkeit



wäre, ein *knock-out*-Mausmodell zu kreieren, bei dem das Myomesin nicht vorhanden ist. Da aber das Myomesin eine essentielle Rolle beim Aufbau des Sarkomers spielt, ist es fraglich, ob Herzmuskelzellen überhaupt ohne Myomesin auskommen können. Eine andere Möglichkeit wäre die Etablierung eines *Knock-in*-Modells, bei dem die Maus mit einem bereits die Mutation tragenden Myomesin ausgestattet wird. Es ergäben sich daraus Möglichkeiten, weiterführende Untersuchungen z.B. zur Proteinexpression durchzuführen.

### **Weiterführende Analysen**

Der Vergleich des Myomesins mit anderen Sarkomerproteinen erlaubt Rückschlüsse auf seine Funktion. Das Myosin bindende-Protein-C (MyBPC) hat einen ganz ähnlichen strukturellen Aufbau. Wie auch Myomesin besteht das MyBPC aus modular aufgebauten Immunglobulin- und Fibronectin-Domänen, sowie einer Kopfregion. Über die genaue Funktion des C-Proteins ist zwar bisher noch nichts bekannt, aber man geht davon aus, daß es eine Rolle im strukturellen Aufbau des Sarkomers spielt. Rottbauer et al. haben eine Mutation im C-Protein beschrieben, die HCM auslöst. Es wird hierbei die Idee aufgegriffen, daß das mutierte C-Protein den Aufbau der geordneten Myofibrillenstruktur behindert. (44) Ein wesentlicher Unterschied zwischen C-Protein und Myomesin besteht darin, daß Myomesin ein größeres Protein ist. Man kann also vermuten, daß Myomesin im Unterschied zum C-Protein über mehrere Domänen verfügt, die zusätzliche Funktionen erfüllen. Bisher ist bekannt, daß die Kopfregion des Myomesins an Myosin und daß die Domänen 4, 5 und 6 an Titin binden. Diese Titin-Bindung wird durch eine Phosphorylierungsstelle zwischen den Domänen 4 und 5 reguliert. Darüberhinaus existiert noch eine weitere Phosphorylierungsstelle in der Domäne 13, deren Funktion noch nicht weiter bekannt ist. Außerdem gibt es noch eine *Binding Site* für eine muskelspezifische Kreatinkinase (MM-CK) sowie eine weitere Myosinbindungsstelle am C-Terminus

(noch nicht veröffentlicht). Es ist erwähnenswert, daß Andrade et al. festgestellt haben, daß paradoxerweise die M-Band-Proteine in den Extraokularmuskeln von Mäusen nicht exprimiert werden. (1) Dies erscheint widersinnig, da man davon ausgeht, daß die elastischen Strukturen wie M-Bande, Titin und Z-Scheibe in schnell zuckenden Muskeln stärker exprimiert werden als in langsamen Muskeln. Da Extraokularmuskeln sich extrem schnell bewegen, erscheint das Fehlen der M-Band-Proteine paradox. Es wird die Vermutung aufgestellt, daß im Extraokularmuskel andere Kräfteverhältnisse auftreten als im Herz- und Skelettmuskel, nicht zuletzt deshalb, weil die Augenmuskeln sich oftmals gleichzeitig kontrahieren und daher anderen mechanischen Spannungen ausgesetzt sind. Man muß davon ausgehen, daß die elastischen Sarkomerproteine des Skelett- und Herzmuskels, wie z.B. Myomesin, für die spezifischen Kräfte und Belastungen, die in diesen Muskeln auftreten, besonders geeignet sind.

### ***Zusammenfassung***

HCM ist eine weit verbreitete genetisch bedingte Erkrankung des Herzmuskels mit einer Prävalenz von 1:500. Sie ist charakterisiert durch eine Hypertrophie des Myokards und ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. Bisher wurden zwölf Gene identifiziert, die mit HCM assoziiert sind. Die meisten dieser Gene kodieren für Sarkomerproteine. Das Protein Myomesin, welches in der M-Bande des Sarkomers lokalisiert ist, ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt kaum untersucht worden. Daher war es das Ziel dieser Arbeit, das Myomesin-Gen auf Mutationen zu untersuchen, die HCM verursachen.

### **Methoden:**

351 unverwandte Patienten mit idiopathischer HCM waren mittels körperlicher Untersuchung, EKG und Echokardiographie untersucht worden. Die DNA dieser Patienten wurde aus Blutlymphozyten extrahiert. Die Exons 27 bis 36 des Myomesingens wurden mittels PCR amplifiziert und mittels SSCP auf Mutationen untersucht. Proben mit auffälligem Bandenmuster wurden sequenziert.

### **Ergebnisse:**

Die Exons 28 und 34 wiesen in der SSCP eine polymorphe Verteilung der Bandenmuster auf. Bei der Sequenzierung von Exon 34 wurden drei Mutationen

gefunden, nämlich im Intron vor, im Intron nach, sowie eine *Silent Mutation* im Exon. Unterschiedliche Kombinationen dieser Polymorphismen waren mit den unterschiedlichen Bandenmustern assoziiert. Die Sequenzierung von Exon 28 ergab mehrere Intronmutationen. Die Datenlage der Sequenzierungsergebnisse ist aber nicht ausreichend, um dieses Ergebnis zweifelsfrei zu bestätigen.

Beide SNPs verursachen keinen Aminosäureaustausch. Soweit dies erkennbar ist, beeinflussen sie den Splicevorgang nicht.

Die SSCP der Exons 31/32 ergab ein auffälliges Bandenmuster in einer Probe. Die Sequenzierung dieser Probe ergab in Exon 32 eine *Missense Mutation* bei einem polnischen Patienten, die durch Enzymverdau bestätigt werden konnte. Die Mutation bewirkt einen Aminosäureaustausch von Valin nach Isoleucin an Position 1394 des Gens. (1394ste Aminosäure).

Die von der Mutation betroffene Aminosäure ist in einer stark konservierten Position in der Domäne 12 lokalisiert. Dort weist ihr Aminosäurerest in das Innere des hydrophoben Kerns eines  $\beta$ -Faltblatts. Ein Austausch des Valins durch ein Isoleucin an dieser Stelle könnte durch noch zu klärende Mechanismen eine Funktionsbeeinträchtigung des Proteins nach sich ziehen.

Die Mutation wurde innerhalb der Familie des Patienten weitervererbt. Von den elf untersuchten Familienmitgliedern tragen sechs die Mutation. Von diesen wiederum sind drei an HCM erkrankt. Die drei Mutationsträger, die nicht erkrankt sind, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 23 und 26 Jahre alt. Die Mutation scheint mit einer Manifestation der Erkrankung im mittleren Lebensalter assoziiert zu sein. Das interventrikuläre Septum der Erkrankten wies eine Dicke von 15 bis 18 mm auf.

### **Schlußfolgerung:**

Es wurde eine *Missense Mutation* im Myomesin-Gen gefunden. Es zeigte sich eine Cosegregation mit einer phänotypischen HCM, die sich im mittleren Lebensalter manifestiert. Um definitive Aussagen über die Malignität dieser Mutation machen zu können, müßten weitere von der Mutation betroffene Individuen gefunden und untersucht werden.

Möglicherweise werden die Ergebnisse dieser Untersuchung einen Teil dazu beitragen, das Krankheitsbild der genetisch bedingten hypertrophen Kardiomyopathie besser verstehen und therapieren zu können.

Q.E.D.