

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

„Der Einfluss des Leu432Val-Polymorphismus des Cytochroms P450
1B1 auf die Entstehung der Koronaren Herzerkrankung“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von

Claire Hegenbarth
aus Bonn

Gutachter:

1. Prof.Dr.med.Dr.rer.nat. I.Cascorbi
 2. Prof.Dr.med.I.Roots
 3. Priv.-Doz.Dr.med.C.Meisel
- Datum der Promotion: 15.12.2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	2
1.1	Pathogenese der Atherosklerose	4
1.2	Bedeutung des Tabakrauchs für die Entstehung der Atherosklerose	5
1.3	Funktionelle Bedeutung der Cytochrom-P450-Enzyme	7
1.4	Cytochrom P450 1B1 (CYP1B1)	11
1.5	Funktionelle Bedeutung des Leu432Val-Polymorphismus des CYP1B1	14
1.6	Ziele der Studie	18
2.	Material und Methoden	19
2.1	Patienten	19
2.2	DNA-Gewinnung aus Vollblut	21
2.3	Genotypisierung	22
2.4	Gelelektrophorese und Fotodokumentation des 373 bp-Produktes	23
2.5	Statistische Methode	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	KHK-Status und CYP1B1*3-Genotypenhäufigkeit	27
3.2	Stratifizierung der Genotypen nach den Hauptrisikofaktoren der KHK	29
4.	Diskussion	45
4.1	Phänotypische Bedeutung der Varianten CYP1B1*3 für die Entstehung der KHK	45
4.2	Bedeutung von CYP1B1 für das Risiko der KHK	46
4.3	Bedeutung der CYP1B1*3-Varianten für die Entstehung einer KHK	48
4.4	Weitere Assoziationen von CYP1B1-Polymorphismen zu komplexen Erkrankungen	50
4.5	Interethnische Differenzen	52
4.6	CYP 1B1*3 und die Risikofaktoren der KHK	54
4.7	Einfluss der CYP1B1*3-Varianten in Kombination mit GSTM1	61
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literaturverzeichnis	64
7.	Danksagung	72
8.	Lebenslauf	73

7.Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ivar Roots für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit am Institut für Klinische Pharmakologie der Charité durchführen zu können. Einen sehr wichtigen Anteil an der Betreuung und damit am Gelingen dieser Arbeit hatte Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf Cascorbi, der durch seine wissenschaftlichen Anregungen, die statistische Auswertung unter großem persönlichen Zeitaufwand die Fertigstellung möglich gemacht hat.

Ein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern, die an der Materialsammlung und Auswertung für diese umfangreiche Studie beteiligt waren. Hierzu gehören unter anderem die Mitarbeiter der Institute für Klinische Pharmakologie, hier vor allem die immer behilflichen Frau Heidemarie Maszynski und Frau Petra Pietsch.

Lebenslauf:

Aus datenschutztechnischen Gründen ist in der online-Version kein Lebenslauf enthalten.

Eidesstattliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertationsschrift selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter von mir verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.