

Aus der Franz-Vollhard-Klinik
am Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Suche nach Varianten im Myomesin-Gen
bei Hypertropher Kardiomyopathie: eine
genetische Analyse**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin von
David Lindner

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. K. J. Osterziel

2. Prof. Dr. D. Fürst

3. Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Datum der Promotion: 02. Juni 2006

Danksagung

Ich bedanke mich vielmals bei den Mitarbeitern des Kardiogenetischen Labors in Berlin-Buch, die mir bei diesem Projekt geholfen haben.

Im einzelnen möchte ich mich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. med. K. J. Osterziel und Herrn Dipl.-Ing. Biotech Andreas Perrot, die mir die Chance gegeben haben, diese Arbeit bei ihnen zu schreiben.

Desweiteren bedanke ich mich bei Ursula Weiher, Andrea Köstner, Sabine Wenger, Kerstin Seidler, Frau Dr. Nana Bit-Avragim, Frau Dr. Zhyldyz Kabaeva, Frau Dr. Sabine Hassfeld, Frau Dr. Kathrin Wenzel, Herrn Dr. Christian Geier, Gregor Kijanka, Daniel Stern, und bei den Gastwissenschaftlern und Studenten, die ich kennengelernt habe, und die mir geholfen haben. Man möge mir verzeihen, wenn ich nicht alle Namen erwähnt habe.

Herrn PD Dr. Reinhard Geßner danke ich dafür, daß er mich an die Arbeitsgruppe in Buch weitervermittelt hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich vielmals bei meiner Mutter bedanken, ohne deren langjährige Unterstützung auch angesichts erschwerter Bedingungen dieses Projekt wahrscheinlich gar nicht erst zu Stande gekommen wäre.

Vielen Dank.

EINLEITUNG	6
Klinische Manifestation der Hypertrophen Kardiomyopathie	6
Molekulare Grundlagen.....	8
M-Bande und Myomesin.....	14
Genotyp-Phänotyp-Vergleichsanalysen.....	18
Aufgabenstellung	20
PCR-Optimierung	20
Screening	20
Sequenzierung	20
Untersuchung der Familie	20
MATERIAL UND METHODEN	21
Klinische Evaluation	21
Genetische Analyse.....	21
Überblick	21
DNA-Extraktion:	22
Polymerase-Chain-Reaction:	23
Single-Strand-Conformation-Polymorphism.....	26
Automatische DNA-Sequenzierung:	29
Restriktionsenzymverdau	31
Agarosegelelektrophorese	32
Geräte und Chemikalien.....	33
Geräte	33
Chemikalien.....	33
ERGEBNISSE	35
PCR-Optimierung	35
SSCP und Sequenzierung der Exons 27 bis 36	40
Exon 27.....	40
Exon 28.....	41
Exon 29.....	43
Exon 30.....	44
Exons 31 und 32	46
Exon 33.....	49

Exon 34.....	51
Exon 35.....	55
Exon 36.....	56
Zusammenfassung der Ergebnisse der genetischen Analysen:.....	57
Klinische Daten der Familie A:	59
Bedeutung der Mutation auf molekularer Ebene:	61
DISKUSSION	62
Methoden	62
SNPs.....	62
Identifikation der Mutation.....	63
Familie.....	63
Phänotypische Auswirkungen der Mutation	64
Auswirkungen der Mutation auf molekularer Ebene	66
Anordnung des Myomesins in der M-Bande	68
Pathogenese der HCM	69
Weiterführende Analysen.....	70
Zusammenfassung.....	71
Methoden:.....	71
Ergebnisse:	71
Schlußfolgerung:	72
Literaturverzeichnis:.....	73
Abkürzungen	77
Eidesstattliche Erklärung.....	79
Lebenslauf.....	80, 81