

Kapitel 5

Zusammenfassung

Familiärer Hintergrund (Vererbung) ist einer der größten Risikofaktoren vieler Krankheiten. Dazu gehören Herz-Kreislauferkrankungen, Krebs, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankung, psychiatrische Erkrankungen etc. Die Identifizierung ursächlicher genetischer Einflüsse könnte einen entscheidenden Schritt hinsichtlich Prävention, Diagnose und Medikation darstellen. Mehr als 1000 Genvarianten, die für seltene monogene, erblich bedingte Erkrankungen verantwortlich sind, konnten bereits identifiziert werden. Meist handelt es sich dabei um einzelne ursächliche Mutationen. Häufige Erkrankungen sind im Gegensatz dazu schwer zu analysieren, da sie auf kombinierten Effekten mehrerer Gene und Umweltfaktoren basieren.

Die hier vorgelegte Arbeit befasst sich mit dem Serumprofil des Lipoproteinstoffwechsel als wichtigem Indikator des gesamten menschlichen Metabolismus. Je nach individueller Konstitution kann er zu einem Risiko- oder Schutzfaktor für die Gesundheit des Herz-Kreislauf-Systems und anderer Körpersysteme werden. Der Studie liegen klinisch relevante Phänotypen wie Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin und Triglyzeride zugrunde. Als Genotyp wurden allelische Varianten (Single Nucleotide Polymorphisms) sowie Haplotypen innerhalb von Kandidatengenen des Lipoproteinstoffwechsels analysiert.

Zentrales Thema ist die statistische Analyse eines Datenpools, der wichtige epidemiologische, klinische, biochemische und genetische Merkmale einer umfassenden Stichprobe der deutschen und der Schweizer Bevölkerung enthält. Gen-basierte Analyse und Replikation von Assoziationsbefunden der Kandidatenloci stehen im Mittelpunkt der Arbeit. Mit diesem Fokus unterscheidet sich diese Studie deutlich von bisherigen Untersuchungen, die größtenteils Effekte einzelner genetischer Marker in den Mittelpunkt stellen.

Wenngleich die Analysen zeigten, dass Effekte einzelner häufiger SNPs in der Normalbevölkerung statistisch schwer nachzuweisen bzw. zu validieren sind, war es dennoch möglich, den Einfluss der Kandidatengene zu spezifizieren. Basierend auf einem Modell multipler genetischer Marker konnte ein maßgeblicher Anteil genetisch bedingter phänotypischer Va-

rianz für LDL, HDL und den Quotienten LDL/HDL in der allgemeinen deutschen Bevölkerung erklärt werden. Diese Befunde wurden an einer unabhängigen Stichprobe validiert. Die Replikationsstudie zeigte signifikante Assoziation für 5 der 10 untersuchten Gen-Loci mit der Variation von LDL- und HDL-Cholesterin.

Die funktionale Beschreibung der Lokuseffekte der Kandidatengene ist ein zukünftiger Schritt zur Spezifikation des kinetischen Modells des Lipoproteinstoffwechsels. Ziel dabei ist die Verbindung biochemisch theoretischen Wissens und empirischer Befunde, die eine Prädiktion von Lipid-Konzentrationen bei gegebener genetischer Konstitution eines Individuums anstrebt. Aus solchen tiefgreifenden Studien können wichtige Erkenntnisse zur Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus gewonnen werden.