

Genetischer Hintergrund und diagnostischer Aussagewert wichtiger gendiagnostischen Untersuchungen

1. HLA-Typisierung – erhöhtes Krankheitsrisiko

1.1. HLA-B27 --- Morbus Bechterew

HLA-B27 ist eine Variante des Proteins Human Leukocyte Antigen-B. Dieses Protein ist Bestandteil des humanen Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) der Klasse I, der sich auf der Oberfläche nahezu aller Zellen des Organismus findet. Dieser Proteinkomplex dient dem Immunsystem, indem Antigene für T-Lymphozyten präsentiert werden können. Der Nachweis von HLA-B27 bei einer gesunden Person bedeutet nicht unbedingt, dass sie eine der folgenden Krankheiten hat oder erkranken wird. Die Prävalenz dieser Krankheit in Europa liegt bei 0,5 bis 1 %.. Demgegenüber tragen über 90 % der Patienten mit Morbus Bechterew diese MHC-I-Eigenschaft. **Daher macht der Nachweis dieses Markers bei einem Patienten mit bestimmten Wirbelsäulenbeschwerden die Diagnose wahrscheinlich.**

Folgende Erkrankungen werden bislang mit HLA-B27 assoziiert:

- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (90 %).
- Morbus Reiter (70–80 %)
- Psoriasis-Arthritis (60–70 %)
- juvenile idiopathische Arthritis mit Enthesitis (75 %)
- Rheumatoide Arthritis (etwa 10 %).
- Entzündung des vorderen Bereichs des Auges:
Akute anteriore Uveitis, Iritis oder Iridozyklitis (etwa 50 %)

1.2. Prädispositionsdimere DQ2,DQ8,DR4 --- Zöliakie

Diverse Familien-, und Zwillingsstudien belegen eine starke genetische Komponente bei der Zöliakie. So beträgt die Prävalenz unter Verwandten ersten Grades zwischen 10-15% und unter eineiigen Zwillingen etwa 75%. Die stärkste genetische Prädisposition wird durch MHC-Klasse II Proteine, dem DQ2 und/oder DQ8, vermittelt.

Das Bestimmen der Moleküle DQ2 und DQ8 ist für die Zöliakie ein diagnostischer Marker, wie etwa HLA-B*27 für die Spondylitis ankylosans. Bei Individuen mit gastrointestinaler Malfunktion ist das Vorhandensein eines der Moleküle DQ2 bzw. DQ8 ein deutliches Indiz für Zöliakie, **während die Abwesenheit ein Hinweis auf eine andere Erkrankung ist.** Neueste Untersuchungen von Zöliakie-Patienten in Europa zeigen, dass lediglich 0.5% weder DQ2 noch DQ8 tragen. Daneben sind diese Patienten meist positiv für eines der DRB1*04 Allele (bei serologischer Typisierung als DR4 bezeichnet).

2. Thrombophiliediagnostik

2.1. Faktor V Leiden-Mutation

Die Resistenz gegen die gerinnungshemmende Wirkung von aktiviertem Protein C (APC) ist der **häufigste genetische Risikofaktor für venöse Thrombosen und wird in den weitaus meisten Fällen durch eine Punktmutation im Faktor V-Gen verursacht.** Bis zu 50 % der Thrombosepatienten sind Träger dieser Mutation. Während eine Homozygotie für die Faktor V Leiden-Mutation relativ selten ist, sind 5 bis 10 % der westlichen Bevölkerung heterozygote Träger des Allels. Dadurch erhöht sich das individuelle Thromboserisiko um den Faktor 5 bis 8, bei homozygoter Mutation um den Faktor 80. Das Thromboserisiko vergrößert sich bei Vorliegen

weiterer Risikofaktoren, wie durch Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Rauchen, fortgeschrittenes Lebensalter oder insbesondere bei Vorliegen weiterer thrombogener Mutationen des Gerinnungssystems (Prothrombin 20210-Mutation, Methylen-Tetrahydrofolatreduktase-Mutation u.a.). Bei Frauen mit Faktor V Leiden-Mutation finden sich gehäuft habituelle Aborte.

2.2. Prothrombin-(Faktor II)-Mutation

An der Position 20210 der 3'-nichttranslatierten Region des Prothrombingens konnte eine Mutation identifiziert werden, die mit erhöhten Prothrombinspiegeln assoziiert ist. Wahrscheinlich kommt es dadurch zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes. Jedenfalls ist **der Nachweis der Prothrombin-Mutation mit einer erhöhten Prävalenz von venösen Thrombosen verbunden**. Etwa 2 % der westlichen Bevölkerung sind heterozygote Träger der Mutation; bei Thrombosepatienten wird diese Mutation in 6 % gefunden. Das Risiko für venöse Thrombosen bei Mutation in heterozygoter Form ist um das Dreifache erhöht. Häufig ist bei Patienten mit einer Familienanamnese für Thrombosen die Prothrombin-Mutation zusammen mit der Faktor V-Leiden-Mutation zu finden.

2.3. Methylen tetrahydrofolatreduktase-Mutation (C677T)

Erhöhte Serumkonzentrationen von Homocystein sind ein Risikofaktor für venöse Thrombosen und vor allem für atherosklerotische Gefäßveränderungen. Ein Polymorphismus im Methylen tetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Gen führt zu einer thermolabilen Form des Enzyms mit reduzierter Aktivität. Dies führt zu einem verminderten Folsäurerecycling und damit zu erhöhten Homocysteinspiegeln. Die **Mutation** kommt auch in homozygoter Form häufig, bei etwa 10 % der Bevölkerung vor. Homozygotie **erhöht die Wahrscheinlichkeit für venöse Thrombosen um den Faktor 3** und das Risiko für arterielle Verschlüsse etwa um den Faktor 6. Die Bestimmung dieser Mutation kann die Bestimmung der Homocysteinkonzentration im Serum ergänzen. Sie ist naturgemäß definitiv und auch mit älterem Probenmaterial problemlos durchzuführen.

2.4. 4G/5G-Polymorphismus im Plasminogenaktivator-Inhibitor-Gen

Der Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ I (PAI 1) hemmt die Aktivität von Gewebeplasminogenaktivator und hat daher bei erhöhter Konzentration einen antifibrinolytischen Einfluss. Die PAI-Konzentration im Plasma ist genetisch determiniert und insbesondere mit dem 4G/5G-Polymorphismus in der Promotorenregion assoziiert. Die Genotypen 4G/4G finden sich bei 30 %, 5G/5G bei 25 % und 4G/5G bei 45 % der Bevölkerung. **Das 4G-Allel führt zu erhöhten PAI-Konzentrationen und ist in homozygoter Form (4G/4G) mit einem erhöhten Risiko (OR 1,5 bis 3) für den Myokardinfarkt assoziiert.**

3. HFE-Gen Mutation --- Hämochromatose

Die **Hämochromatose** ist eine chronische Störung mit erhöhter Eisenspeicherung, die in ihrer Symptomatik zunächst uncharakteristisch ist. Sie sollte insbesondere als Ursache jeder unklaren Hepatopathie in Betracht gezogen werden, da sie die **häufigste autosomal rezessiv vererbte Krankheit** ist. **In 70 bis 90% der Patienten findet sich eine Mutation (C282Y) in homozygoter Form im sogenannten HFE-Gen.** Die Häufigkeit heterozygoter Mutationsträger in der Bevölkerung wird mit 8 % angegeben. Die Mutation in heterozygoter Form (Anlageträger) führt nicht zu einer Hämochromatose, jedoch kann dies der Fall sein bei Vorliegen einer weiteren

Mutation (H63A) auf dem anderen Chromosom (Compound-Heterozygotie). Das HFE-Gen gehört zum HLA-Genkomplex und kodiert auch ein den HLA-Molekülen ähnliches Protein. Es ist auf der Zellmembran lokalisiert und hat eine Kofaktorfunktion bei der Eisenresorption. Bei Vorliegen der homozygoten Mutation ist die Resorption etwa um das Dreifache begünstigt. Eine frühzeitig veranlasste Mutationsdiagnostik kann durch Einleiten einer Aderlasstherapie die Entwicklung des vollen Krankheitsbildes der Hämochromatose verhindern. Wenn gleichzeitig die HFE-Gen-Mutation vorliegt, wird bei Hepatitis C die Entwicklung einer Leberzirrhose begünstigt. Bei Frauen scheint das Risiko für den Myokardinfarkt wie auch für cerebrovaskuläre Erkrankungen durch die HFE C282T-Mutation leicht erhöht zu sein (OR 2).

4. α -1-Antitrypsinmangel

Das zur Gruppe der Serin-Proteinaseinhibitoren gehörende α -1-Antitrypsin (α -1-AT) macht etwa 90 % der gesamten α -1-Globuline im Humanserum aus. Die Funktion besteht hauptsächlich in einer Inhibierung der Elastase aus Granulozyten. Bei Aktivitätsmangel von α -1-AT ist Elastase in der Lage Lungengewebe zu zerstören. **Bestimmte Defektproteine vom α -1-AT (ZZ-Genotyp) akkumulieren in den Leberzellen nach ihrer Synthese, woraus eine Hepatopathie bis zur Zirrhose resultieren kann.** Die wichtigsten Allele des Proteinaseinhibitors werden mit M, S und Z bezeichnet. Das M-Allel findet sich homozygot (MM) bei 90 % der Bevölkerung und bedingt eine normale α -1-AT-Aktivität. Das S-Allel findet sich homozygot (SS) bei 0,1 % der Bevölkerung und führt zu einer mäßigen Aktivitätseinschränkung (auf 50 bis 60 %), während das Z-Allel homozygot (ZZ) nur bei 0,04 % der Bevölkerung vorkommt und dann die Aktivität von α -1-AT auf 10 % herabgesetzt ist. Daneben gibt es noch die kombinierten Genotypen MZ und SZ, ebenfalls mit reduzierter α -1-AT-Aktivität. **Patienten mit α -1-AT-Mangel haben ein mindestens 20fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lungenemphysems.** 80 bis 90 % der ZZ-Individuen werden ein Emphysem ausbilden. Rauchen beschleunigt die pathologischen Veränderungen beträchtlich. Etwa 20 % der Individuen mit dem ZZ-Genotyp entwickeln schon in jungen Jahren eine Leberzirrhose; das Risiko für ein primäres Leberzellkarzinom ist erhöht.

5. Familiäre Fettstoffwechselstörungen

5.1. Apolipoprotein E-Polymorphismus

Apolipoprotein E ist Bestandteil der Chylomikronen sowie von VLDL und weniger von HDL. Es gibt drei Isoformen von Apo E: E2, E3 und E4. Sie werden von den Allelen e2, e3 und e4 kodiert. Die Allelfrequenzen in der Normalbevölkerung sind für e2: 10 %, e3: 70 % und e4: 20 %. Aus den drei Allelen können insgesamt 6 Genotypen abgeleitet werden. **Ein homozygot vorliegendes e2-Allel führt zu einer verminderten Rezeptorbindung an den Apo B-, E-Rezeptor der Leberzelle und zusammen mit einem weiteren Faktor zum Typ III der Hyperlipoproteinämie** (Akkumulation von atherogenen Chylomikronen- und VLDL-Remnants. Das e4-Allel, besonders in homozygoter Form, erhöht das Risiko für die Entwicklung von Morbus Alzheimer stark (OR 4 bis 10). Neuere Untersuchungen konnten auch zeigen, dass bei Vorliegen des e4-Allels ein ungünstiger Ausgang nach Schädelhirntrauma etwa doppelt so häufig vorkommt als bei Patienten, die dieses Allel nicht aufweisen.

5.2. Apolipoprotein B-Genotypisierung

Das familiär defekte **Apolipoprotein B100**, die häufigste genetische Ursache für eine **Hypercholesterolämie**, wird auf zwei Aminosäuresubstitutionen zurückgeführt, die in der Rezeptor-bindenden Domäne des ApoB100 lokalisiert sind.

Die Mutation Arg3500Glu wird in Europa mit einer Häufigkeit von 1:500 bis 1:700 beobachtet. Die Bindungsaffinität an den LDL-Rezeptor beträgt bei Anwesenheit der Mutation Arg3500Glu lediglich 5-9% des normalen ApoB100, bei Vorhandensein der Mutation Arg3531Cys nur noch 27%. Die im Blut zirkulierenden mutierten LDL-Partikel sind morphologisch kleiner und dichter als normale LDL und gelten als besonders atherogen.

5.3. Cholesterolester-Transferprotein (CETP)-Polymorphismus

Der Transport von Cholesterol und Triglyceriden findet im Organismus in Lipoproteinpartikeln statt. Man unterscheidet Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL nach ihrer Größe und Zusammensetzung. Neben den LDL („schlechtes Cholesterol“) sind die HDL-Partikel („gutes Cholesterol“) von besonderem Interesse, da sie wichtige Aufgaben wie den Cholesterol-Transport aus den Geweben zur Leber oder Oxidationsschutz haben, sowie Cholesterolesterreserve für andere Lipoproteine darstellen. Die Übertragung von Cholesterolestern von den HDL auf die LDL wird vom Cholesterolester-Transferprotein (CETP) vermittelt.

Bereits 1987 wurde eine genetische Variante des CETPs, welches auf Chromosom 16 in der Region q21 liegt, beschrieben. Es handelt sich um einen Austausch der Nukleotidbase Guanin (Allel B1) gegen Adenin (Allel B2) an der Position +279 im ersten Intron (Transition: Intron 1 Position +279 GzuA). Prospektive und Interventionsstudien zeigten den **Zusammenhang zwischen den beiden genetischen Varianten und den Plasma-HDL-Spiegeln**. Demzufolge haben Personen mit der Genvariante B1B1 (GG-Homozygotie) eine erhöhte CETP-Aktivität im Plasma, die zu einem erhöhten HDL-Umsatz und dadurch zu einer verminderten HDL-Konzentration führt. Atherosklerotische Veränderungen werden dadurch begünstigt. Besonders Männer haben ein signifikant höheres Herzinfarktrisiko. Demgegenüber wurde bei Personen mit der Genvariante B2B2 (AA-Homozygotie) eine verringerte CETP-Aktivität bestimmt. Die HDL zirkulieren länger und in höherer Konzentration, wodurch das protektive Potenzial (Radikalfänger, Oxidationsschutz) offensichtlich wirksamer ist.

6. Laktoseintoleranz

Patienten mit Laktose-Intoleranz können durch einen Laktase-Mangel den mit der Nahrung aufgenommenen Milchzucker (Laktose) nicht ausreichend verdauen. Der Milchzucker gelangt dann unverdaut bis in die unteren Dünndarm- und Dickdarmbereiche und wird von der Darmflora verstoffwechselt. Der Laktase-Mangel kann primär (genetisch) oder sekundär (z. B. Morbus Crohn, Infektionen oder Chemotherapie) bedingt sein. Der primäre Laktase-Mangel bzw. die Laktose-Intoleranz kann mit einer genetischen Analyse abgeklärt werden.

Hintergrund: Eine Punktmutation (CzuT) an der Position-13910 in der regulatorischen Region des Laktase-Gens (LCT) ist mit der Expressionsstärke des Enzyms assoziiert, wobei durch das T-Allel die Enzymmenge erhöht und durch das C-Allel die Laktasekonzentration vermindert wird. Daraus ergibt sich, dass **bei homozygot vorliegendem C-Allel (C/C) ein Laktase-Mangel und damit eine Laktose-Intoleranz vorbestimmt sind**. Die C/C-Homozygotie wird bei 85% der von Laktose-Intoleranz betroffenen Patienten gefunden.