

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Familiär defektes Apolipoprotein B-100 (MIM ID #144010)

(Sequenzanalyse der von Exon 26 des APOB-Gens (MIM ID #107730) kodierten Aminosäuren 3405-3575 und der von Exon 29 kodierten Aminosäuren 4360-4563)

Erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel können durch eine verzögerte Elimination der LDL-Partikel aus der Zirkulation verursacht sein. Dies kann Folge eines LDL-Rezeptor-Defekts (klassische autosomal dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie (FH)) oder eines Aminosäure-Austausches in der Proteinsequenz seines Liganden, des Apolipoprotein B-100, sein (familiär defektes Apolipoprotein B-100 (FDB)).

Bislang sind zwölf verschiedene Aminosäure-Substitutionen in der Literatur beschrieben worden, die die Bindung des Apolipoprotein B-100 an den LDL (ApoB,E)-Rezeptor beeinträchtigen (sollen). Ein Arginin (CGG)→Glutamin (CAG)-Austausch an Position 3500 (mit Signalpeptid jetzt 3527; p.Arg3527Gln oder R3500Q) wird unter Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung mit einer Prävalenz von etwa 0,1-0,5 % und bei Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie mit einer Prävalenz von ca. 2-6 % beobachtet. Die Heterozygotenfrequenz in der europäischen Bevölkerung wird mit 1:500 bis 1:1000 angegeben, kann aber lokal deutlich höher oder niedriger sein (in der Schweiz 1:209; Mutation in Finnland dagegen nicht nachgewiesen). Die Konsequenzen des heterozygoten Trägerstatus für eine FDB-Mutation scheinen weniger gravierend zu sein als die eines heterozygoten LDL-Rezeptor-Defekts, denn FH-Patienten haben in der Regel höhere Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel, und die vorzeitige Atherosklerose mit ihren Komplikationen beginnt bei ihnen früher und ist stärker ausgeprägt.

Zwei weitere Mutationen an gleicher Stelle, durch die Arginin₃₅₂₇ durch Tryptophan (TGG; p.Arg3527Trp oder R3500W; Gaffney et al. 1995. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 15: 1025-1029) bzw. Leucin (CTG; p.Arg3527Leu oder R3500L; Fouchier et al. 2005. Hum. Mutat. 26: 550-556) ersetzt wird, sind in der europäischen Bevölkerung dagegen extrem rar, führen aber zu demselben Phänotyp wie die R3500Q-Substitution.

Ein vierter Aminosäure-Austausch, die Substitution eines Histidin (CAC) an Position 3543/3570 durch Tyrosin (TAC), wurde 2004 erstbeschrieben (Soufi et al. Atherosclerosis 174: 11-16). Die p.His3570Tyr-/H3543Y-Mutation fand sich unter Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung viermal häufiger als der R3500Q-Austausch. Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, daß der LDL-ApoB-Metabolismus zweier heterozygot Betroffener dem eines R3500Q-Homozygoten sehr ähnlich ist, so daß davon ausgegangen werden muß, daß es sich ebenfalls um eine funktionell wirksame Mutante handelt.

Dies trifft auf die Arginin (CGC)→Cystein (TGC)-Substitution an Position 3531 (p.Arg3558Cys oder R3531C) dagegen nicht zu. Mehrere Studien haben demonstriert, daß dieser Aminosäure-Austausch keine Hypercholesterinämie verursacht und das Risiko einer ischämischen Herzerkrankung nicht erhöht (Tybjaerg-Hansen et al. 1998. N. Engl. J. Med. 338: 1577-1584; Rabès et al. 2000. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 20: E76-82).

Zwei andere potentiell krankheitsverursachende Mutationen wurden von Fouchier et al. im Jahre 2005 bei hypercholesterinämischen holländischen Patienten beschrieben. Sie sind in der carboxylterminalen, von Exon 29 des APOB-Gens kodierten Region des Proteins lokalisiert und führen zu einem Arginin (CGT)→Histidin (CAT)- bzw. einem Valin (GTT)→Alanin (GCT)-Austausch an den Aminosäure-Positionen 4358/4385 und 4367/4394 (Fouchier et al. 2005. Hum. Mutat. 26: 550-556). Die Valin₄₃₉₄→Alanin-Substitution ist mit einer Frequenz von 4,5 % in einem Panel von 22 paneuropäischen Individuen jedoch wahrscheinlich ein benigner Polymorphismus. Dafür spricht auch, daß eine große, unpolare Aminosäure (Valin) gegen eine kleine, unpolare (Alanin) ausgetauscht wird.

Sechs weitere Varianten (Serin₃₅₀₃→Leucin oder S3476L, Serin₃₅₁₅→Glycin oder S3488G, Tyrosin₃₅₆₀→Cystein oder Y3533C, Threonin₃₅₆₇→Methionin oder T3540M, Isoleucin₄₃₇₇→Threonin oder I4350T und Glycin₄₃₉₅→Asparaginsäure oder G4368D), die mit einer Hypercholesterinämie assoziiert waren, wurden ebenfalls in dieser holländischen Kohorte erstmals detektiert (Liyanage et al. 2008. Ann. Clin. Biochem. 45: 170-176).

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: Die für die Aminosäuren 3405-3575 und 4360-4563 kodierenden Regionen der Exons 26 und 29 des APOB-Gens auf Chromosom 2p24-p23 werden mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus der genomischen DNA des Patienten amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen