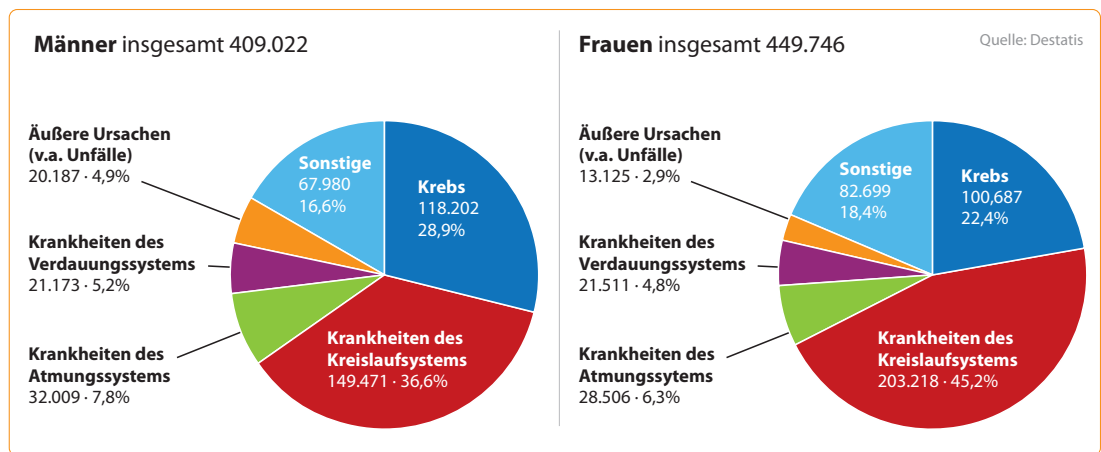


Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland sowie in anderen Industriestaaten dar. Dies zeigt die jüngste Auswertung der für das Jahr 2010 vorliegenden Zahlen durch das Statistische Bundesamt. Von 858.768 erfassten Todesfällen wurden rund 41 % auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zurückgeführt, wobei Frauen mit 45,2 % im Vergleich zu Männern mit 36,6 % stärker von den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung betroffen sind (Destatis Pressemitteilung Nr. 354 vom 23.09.2011; Abb. 1).

Abb. 1: Anteil der Herz-Kreislauf-Sterbefälle an der Gesamtzahl der Todesfälle in Deutschland 2010. (Quelle: Destatis 2011; Grafik GenomXpress NGFN)



Als Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird eine große Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die sowohl das Herz als auch die Blut- und Lymphgefäße des Körpers betreffen.

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) forschen mehrere Verbände an Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Ziel, die genetischen Grundlagen und molekularen Zusammenhänge der Krankheitsursachen zu analysieren und wirksame Präventions- und Therapiestrategien sowie neue diagnostische Verfahren zu entwickeln.

Im Folgenden wird vor allem auf die Genetik der koronaren Herzkrankheit (KHK), des Herzinfarkts und der Herzschwäche unter Berücksichtigung ausgewählter Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörung, Übergewicht, Diabetes mellitus und Bluthochdruck eingegangen.

Koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzinfarkt

Die KHK ist eine Erkrankung der herzversorgenden Blutgefäße, insbesondere der Herzkranzgefäße (Koronararterien). Das Zusammenspiel mehrerer schädigender Faktoren führt über Jahre zu einer krankhaften Veränderung der Arterieninnenwand. Es lagern sich veränderte Cholesterinpartikel¹, die "LDL-Cholesterine" in die innere Gefäßwand ein und rufen eine Entzündung hervor. Das

Immunsystem des Körpers reagiert, Abwehrzellen wandern ein. Die Einlagerung von Bruchstücken abgestorbener Leukozyten und von Cholesterin- sowie Kalkpartikeln führt zu immer weiter wachsenden Gewebeeränderungen, den sogenannten Plaques. Das Blutgefäß verengt sich und die Gefäßwand wird hart und steif, ein Prozess, der Arteriosklerose², umgangssprachlich Arterienverkalkung, genannt wird. Dadurch ist der Blutdurchfluss verringert und der Herzmuskel wird nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt (Abb. 2, Abb. 3). Die Auswirkungen für die Betroffenen sind in der Regel Schmerzen in der Herzgegend sowie Atembeschwerden und Engegefühl im Brustkorb. Diese Brustenge (Angina pectoris) ist ein ernstzunehmendes Warnsignal dafür, dass eine erhöhte Herzinfarkt-Gefahr besteht.

Die dünnen Zellschichten und das faserige Bindegewebe, welche die oben genannten Plaques zunächst bedecken, können einreißen. Infolge dessen treten aus den Ablagerungen Stoffe aus, an denen vermehrt Thrombozyten und andere Bestandteile des Blutes anhaften. Es bildet sich ein Blutgerinnsel (Thrombus), das letztendlich das Herzkranzgefäß vollständig verschließen kann (Abb. 3). Die Folge: Die nicht mehr mit Blut versorgten Bereiche des Herzmuskels (Myokards) sterben ab, man spricht vom Herzinfarkt, der im äußersten Fall zum Herzstillstand führt. Ähnlich wie bei Angina pectoris, aber intensiver und länger anhaltend, kündigt sich der

¹ Cholesterin ist ein lebenswichtiges wasserunlösliches Sterol und muss zum Transport an Lipoproteine gebunden werden. Unser Körper benötigt Cholesterin für seine Zellen u. a. zum Aufbau von Zellmembranen sowie zur Bildung von Hormonen und Gallensäuren. Der größte Teil des Cholesterins wird im Körper (Leber, Darm) selbst gebildet, nur ein geringer Teil wird mit der Nahrung aufgenommen. Die Lipoproteine geringer Dichte (Low Density Lipoprotein, abgekürzt LDL) transportieren das Cholesterin von der Leber in die Körperzellen, wo in einem komplizierten Stoffwechselweg das LDL-Cholesterin abgebaut wird. Sobald der Cholesteringehalt in den Zellen eine bestimmte Konzentration übersteigt, wird das Cholesterin als HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein-Cholesterin) aus den Zellen in die Leber transportiert und dort ebenfalls abgebaut. Cholesterin ist der Ausgangsstoff für die Corticoide, einer Gruppe von ca. 50 verschiedenen Steroidhormonen (z.B. Geschlechtshormone wie Testosteron und Östrogen).

² Atherosklerose als Synonymbezeichnung für Arteriosklerose betont die histologischen Veränderungen in der Gefäßinnenwand.

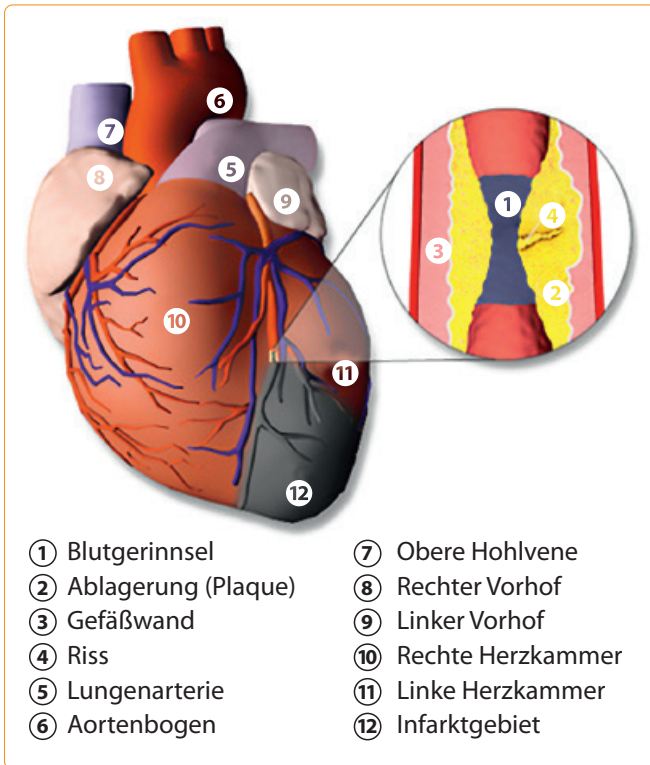


Abb. 2 : Koronare Herzerkrankung und Arterie mit Ablagerungen.
(Quelle: www.internisten-im-netz.de)

Herzinfarkt mit ausstrahlendem Brustschmerz und schwerem Druckgefühl hinter dem Brustbein an, meist in Kombination mit Atemnot und Todesangst. Jedoch werden bei ca. 25 % der Fälle nur geringe oder gar keine Schmerzen registriert.

Thromben können sich auch ablösen und vom Blutstrom in anderen Bereichen des Gefäßsystems angeschwemmt werden. Verstopft ein Blutgerinnsel eine der Hirnarterien, kommt es zum Schlaganfall (Apoplexie) infolge der Durchblutungsstörung und damit zum Funktionsverlust bestimmter Hirnareale, beispielsweise des Hör-, Sprach- oder Bewegungszentrums. Rund 80% aller Schlaganfälle sind auf Durchblutungsmangel (Ischämie) einer Gehirnregion zurückzuführen, während in etwa 20% der Fälle eine Blutung im Gehirn für die Apoplexie verantwortlich ist (Gesundheitsbericht R.-Koch-Institut 2008).

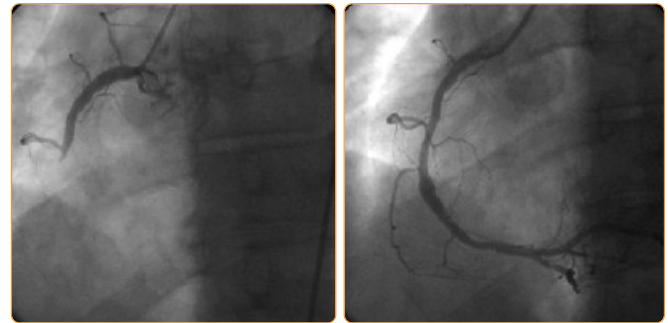


Abb. 3 : Angiografie der rechten Koronararterie. Die verschlossene Koronararterie (links) kann mit einem Ballonkatheter aufgedehnt und somit wieder durchlässig gemacht werden (rechts; Perkutane transluminale coronare Angioplastie, PTCA).
(Quelle: JHeuser aus der deutschsprachigen Wikipedia)

Welche genetischen Faktoren beeinflussen die KHK und den Risikofaktor Fettstoffwechsel?

Im Gegensatz zu monogen vererbten Krankheiten (zu diesen zählen z. B. Morbus Huntington, Mukoviszidose und Phenylketonurie) liegen der koronaren Herzkrankheit und dem Herzinfarkt zahlreiche genetische sowie umweltbedingte Faktoren zugrunde (Abb. 4).

In sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) werden die genetischen Eigenschaften einer Gruppe von Patienten, die an einer bestimmten Erkrankung leiden, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Genvarianten, die besonders häufig bei der Patientengruppe auftreten, sind mit großer Wahrscheinlichkeit krankheitsassoziiert. Solche Kandidatengene werden anschließend funktionell charakterisiert. In einer großangelegten, durch die EU und das BMBF geförderten Studie, bei der mehrere GWAS kombiniert wurden (einer sogenannten Meta-Analyse), nahmen neben deutschen Forschern mehr als 150 Wissenschaftler aus aller Welt teil. Es wurden 22.000 Patienten mit koronarer Herzkrankheit sowie 65.000 gesunde Personen untersucht und dabei 13 neue Gene entdeckt, die das Risiko für die koronare Herzkrankheit und den Herzinfarkt beeinflussen. Mit den bereits zuvor bekannten Risikogenen konnten insgesamt 23 genetische Varianten nachgewiesen werden (NGFN Pressemitteilung Nr. 2011-03: „Völlig neue Einblicke in die genetischen Ursachen der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts durch weltweit größte Studie“^A). Ein Jahr später (2012) hat sich diese Anzahl bereits um ein Vielfaches erhöht (Erdmann J, Pumpf PM,

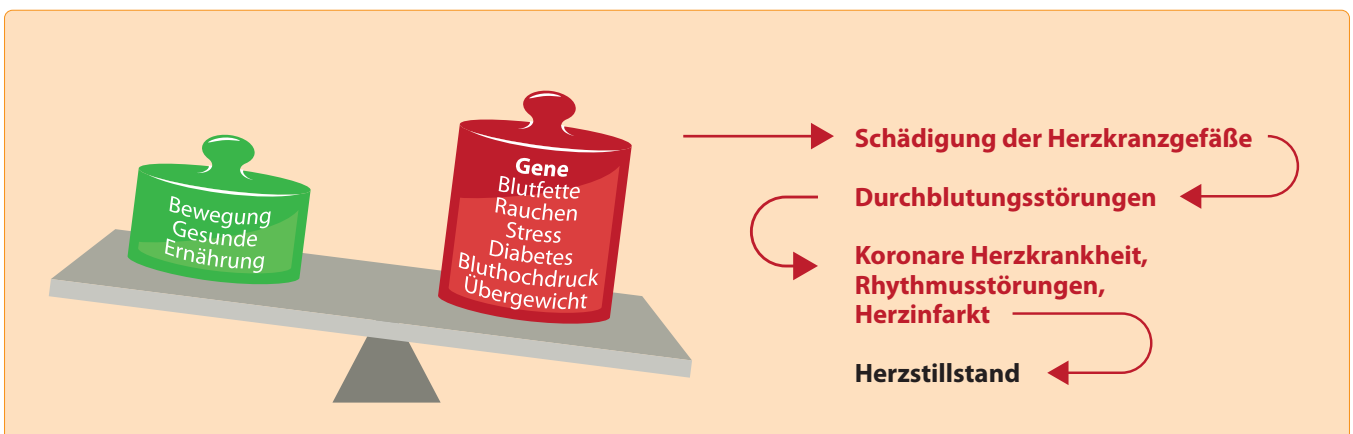


Abb. 4: Risikofaktoren für das Entstehen der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts. (Verändert nach Wikipedia)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

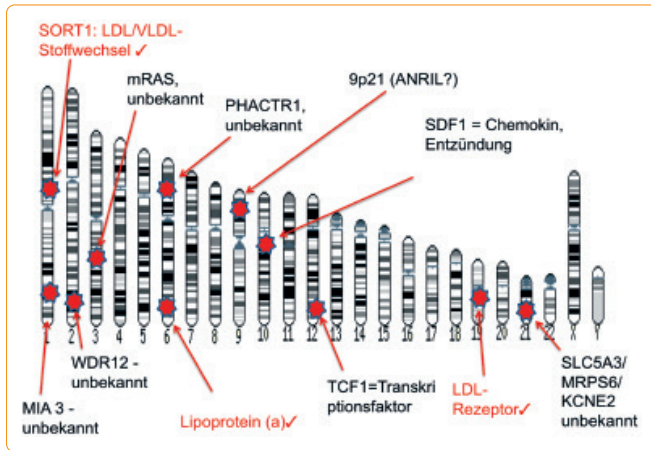


Abb. 5: Genorte für den Herzinfarkt. Einige der identifizierten Gene (rot dargestellt) wirken über den Fettstoffwechsel. (Stand Herbst 2010; Quelle: GENOMXPRESS 4.10, S.19)

Schunkert H. Wo stehen wir 2012? Was ist machbar? Erbliche Grundlagen der KHK. CardioVasc 2012;12(2):56-59.)

Einige der identifizierten genetischen Faktoren beeinflussen das Risiko für die KHK und den Herzinfarkt über den Fettstoffwechsel (Abb. 5): so beispielsweise das SORT 1-Gen auf Chromosom 1p, das LPA-Gen auf Chromosom 6q und das LDL-Rezeptorgen auf Chromosom 19p (GENOMXPRESS 4.10, S. 18-19; „Lipide und Herzinfarktrisiko – Eindrucksvolle Bestätigung eines klassischen Risikofaktors durch genomweite Assoziationsstudien“).

Zahlreiche Fallkontrollstudien aus den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts hatten bereits Hinweise auf einen Zusammenhang der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit mit einem erhöhten Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterinspiegel und erhöhten Lipoprotein A-Werten ergeben. Dass dabei auch eine bestimmte genetische Variante von Sortilin (SORT1) eine Rolle spielt, entdeckten die Forscher erst in den letzten Jahren (GXP 4.10, S. 18-19). Das SORT1-Gen, das in einer aktiven und einer weniger aktiven Variante vorkommt, enthält den Bauplan für das Protein Sortilin, das in den Leberzellen an der Produktion von Lipoproteinen, den Transportmolekülen des Cholesterins, beteiligt ist. Erst an Lipoproteine gebunden kann Cholesterin aus den Leber-

zellen über die Blutbahn in andere Gewebszellen gelangen. Wird die aktive Genvariante, die ca. 75% der Menschen haben, überexprimiert, gelangt mehr Cholesterin aus der Leber ins Blut als durch die weniger aktive SORT1-Variante, die 25 % der Menschen besitzen, welche damit einen gewissen Schutz vor einem zu hohen Cholesterinspiegel haben. Das hatten Forscher nachgewiesen, indem sie das Gen SORT1 bei Mäusen ausschalteten. Trotz fettreicher Nahrung enthielt deren Blut 20 % weniger Cholesterin als das von Mäusen mit intaktem SORT1, welche die gleiche Nahrung erhielten. Somit haben Träger der weniger aktiven Genvariante niedrigere Cholesterinspiegel, sofern nicht andere ungünstige Faktoren (z. B. ungesunde Ernährung und Übergewicht) den Cholesterinspiegel wieder ansteigen lassen (MDC Berlin, Pressemitteilung Nr. 24/8 Sept. 2010, „Genvariante entscheidet darüber, ob Menschen einen zu hohen Cholesterinspiegel haben oder nicht – Neueste Erkenntnisse von Forschern in Dänemark und Deutschland“^B)

Das LPA-Gen kodiert für das Protein Lipoprotein A. Dieses ist in seiner Struktur dem LDL-Cholesterin sehr ähnlich und heute bereits als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose bzw. der KHK anerkannt. Es wird ebenfalls in den menschlichen Leberzellen synthetisiert und bindet im Blut an LDL-Cholesterinpartikel. Die Serumkonzentrationen des Lipoprotein A sind in hohem Maße genetisch bestimmt und variieren von Mensch zu Mensch sehr stark aufgrund von Polymorphismen. Bei diesen Genvarianten werden bestimmte DNA-Sequenzen unterschiedlich oft wiederholt (vergleiche auch GXP Scholae 2, S. 16-17). Die Zahl der Wiederholungen beeinflusst die Größe des Lipoprotein A. Je kleiner das Protein, desto mehr davon sammelt sich im Blut und desto schädlicher wirkt es. Die Kombination aus ungünstigem Lipoprotein A und gleichzeitig erhöhtem LDL-Cholesterin wird als besonders risikoreich angesehen.

Das dritte der Herzinfarktgene, die den Fettstoffwechsel beeinflussen (rot hervorgehoben in Abb. 5), kommt als das LDL-Rezeptorgen in allen tierischen Zellen vor. Es kodiert für ein Protein, das als Membranrezeptor mit seinen außerhalb der Zelle befindlichen Kopplungsstellen an den Proteinanteil (Apolipoprotein) des LDL-Cholesterins bindet und es in das Zellinnere befördert. Nach dem enzymatischen Abbau und der Verwendung des Cholesterins als Bestandteil der Zellmembran oder zur Synthese von Steroid-

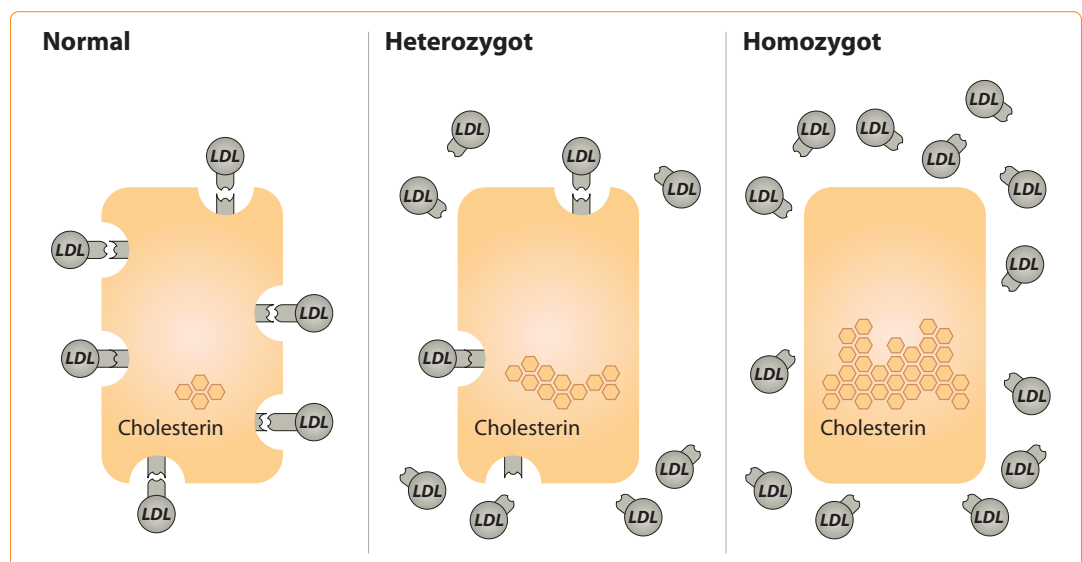


Abb. 6: Verringerung der LDL-Rezeptoren infolge genetischer Defekte. Schematische Darstellung der LDL-Rezeptoren und der endogenen Cholesterinsynthese bei gesundem Stoffwechsel sowie heterozygoter bzw. homozygoter Cholesterinämie. (Quelle: Derfler KJ. Kardiol 2002; 9: 305)

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

hormonen wird der LDL-Rezeptor wieder an die Zellmembranoberfläche transportiert³.

Ein genetischer Defekt des LDL-Rezeptors ist die Ursache für die monogen vererbte familiäre Hypercholesterinämie. Es sind über 1000 verschiedene Mutationen (Punktmutationen, Deletionen, Insertionen) innerhalb der 18 Exons des LDLR-Gens beschrieben (Leigh SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008 Jul;72(Pt 4):485-98 bzw. www.Ucl.ac.uk/fh). Heterozygoten Trägern einer solchen Mutation fehlen ca. 50 % aller LDL-Rezeptoren, bei homozygoten Trägern tendiert die Anzahl der funktionsfähigen LDL-Rezeptoren gegen Null (Abb. 6).

Eine reduzierte Anzahl von LDL-Rezeptoren führt zu einem gestörten Abbau des LDL-Cholesterins in der Leber. Dies ist die Ursache für die erhöhte Konzentration von LDL-Cholesterin im Blut, begleitet von einer intrazellulären Überproduktion von Cholesterin. Es kommt zu Ablagerungen in den Gefäßwänden und damit zu den bereits dargestellten sklerotischen Veränderungen.

Welche genetischen Faktoren führen zu starkem Übergewicht (Adipositas)?

Genetische Faktoren können auch bei der Entstehung von starkem Übergewicht eine Rolle spielen, welches wiederum ein Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellt. Genetisch bedingt kann es beispielsweise zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme, zu einer vermehrten Energiespeicherung in Form von Fett oder zu einem verminderten Energieumsatz kommen. Bei gleichzeitiger übermäßig fettreicher Ernährung und Bewegungsmangel ist Adipositas vorprogrammiert.

Als Wissenschaftler 1994 bei extrem fettleibigen Labormäusen eine Genmutation entdeckten, die eine veränderte Bauanleitung für das Hormon Leptin kodierte, hoffte man, den Grund für die enorme Gewichtszunahme gefunden zu haben. Auch bei Menschen führt das mutierte Leptin-Gen (Chromosom 7q) zu einer enormen Leibesfülle. Leptin ist für das Sättigungsgefühl verantwortlich und reguliert auf diesem Wege die Nahrungszuführung. Versuchsweise wurde adipösen Personen Leptin verabreicht, damit sie ihr Normalgewicht wieder erreichen sollten. Wie sich bald herausstellte und im Tierversuch bewiesen wurde, wirkt die Leptingabe jedoch nur bei Personen und Versuchstieren, deren eigene Leptinproduktion völlig ausbleibt – und das ist weltweit selten.

Durch eine internationale Studie des GIANT-Konsortiums⁴ konnte die Zahl der bekannten Gene, die das Risiko für Übergewicht und Fettleibigkeit erhöhen, mehr als verdoppelt werden – damit waren 2010 bereits 23 Risikogene bekannt (NGFN Pressemitteilung Nr. 2010-10 „Gigantische Studien zu erblichen Faktoren von Körpermasse und Fettverteilung“⁵).

Fast fünfzig Prozent der Bevölkerung besitzen, so konnte in der Studie gezeigt werden, mindestens eine genetische Variante, die das Risiko für Übergewicht bzw. Fettleibigkeit erhöht. Eine der neu entdeckten genetischen Varianten für starkes Übergewicht liegt nahe dem Gen POMC (Chromosom 2p), das für das Prohor-

Tabelle 1: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (WHO 2008)

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Klassifikation
Starkes Untergewicht	< 16	
Mäßiges Untergewicht	16 - 17	Untergewicht
Leichtes Untergewicht	17 - 18,5	
Normalgewicht	18,5 - 25	Normalgewicht
Präadipositas	25 - 30	
Adipositas Grad I	30 - 35	
Adipositas Grad II	35 - 40	Adipositas
Adipositas Grad III	> 40	

mon Proopiomelanocortin kodiert. Aus diesem Prohormon werden im Hypothalamus verschiedene Hormone gebildet, die bei der Regulierung des Hungergefühls von Bedeutung sind.

Einfluss auf appetitanregende und das Hungergefühl dämpfende Faktoren hat auch das ebenfalls im Hypothalamus befindliche, für den Melanocortin-4-Rezeptor kodierende MCR4-Gen auf Chromosom 18q. Mutationen des Gens führen dazu, dass die Kontrolle über die Sättigung ausfällt und die dadurch bedingte stärkere Nahrungszufuhr kann Adipositas hervorrufen (siehe auch: CD-R GENial einfach, Modul 3; Krankheitsbeispiele Adipositas⁵).

Forscher des NGFN konnten nachweisen, dass auch das Gen FTO (Fettmasse- und Übergewichtsgen) auf Chromosom 16q entscheidend an der Regulation des Körpergewichts beteiligt ist. Bei fettreicher Ernährung führt bereits eine reduzierte FTO-Genaktivität zu einer verzögerten Entstehung von Fettleibigkeit.

Mäuse, bei denen das FTO-Gen ausgeschaltet ist, haben einen höheren Energieverbrauch und entwickeln keine Fettleibigkeit, wohingegen Mäuse mit funktionsfähigem FTO bei gleicher Nahrungsaufnahme an Gewicht und Fettmasse zunehmen.

Eine bestimmte Variante des FTO-Gens kommt bei 22 % der übergewichtigen Personen vor. Darin sehen die Forscher einen Hinweis, warum gewisse Menschen trotz mäßiger Ernährung übergewichtig werden und andere trotz reichhaltiger Ernährung und wenig Bewegung normalgewichtig bleiben.

Interesse weckte auch die Entdeckung von drei Genvarianten (TFAP2B; MSRA und LYPLAL1), für die ein Zusammenhang mit dem Taillenumfang bestätigt werden konnte. Das TFAP2B-Gen (Transkriptionsfaktor AP2Beta-Gen) auf Chromosom 6p ist hauptsächlich in den Fettzellen exprimiert, daher scheint ein Einfluss auf die Ausbildung von Adipositas plausibel. Obwohl die Funktion der anderen beiden Gene MSRA (Makrophagen Scavenger Rezeptor A) auf Chromosom 8p und LYPLAL1 (Lysophospholipase-like Protein 1) auf Chromosom 1q noch nicht geklärt ist, konnte mit der Genvariante von LYPLAL1, die nur bei übergewichtigen Frauen auftritt, „erstmal ein genetischer Hinweis auf typische Unterschiede in der bauch- und hüftbetonten Fettverteilung von Männern und Frauen gefunden“ werden (Lindgren M, Heid IM et al. *Genome-Wide Association Scan Meta-Analysis Identifies Three Loci Influencing Adiposity and Fat Distribution.* *PLoS Genetics* Vol. 5, Ausgabe 6, 2009).

Bereits in der Vergangenheit hatten internationale Forscherteams bei Personen mit Übergewicht nahe des Gens Insig (Insulin

3 Für die Entdeckung und Aufklärung des Cholesterinaufnahmemechanismus und seine Bedeutung für den Cholesterinhaushalt erhielten J. L. Goldstein und M. S. Brown 1985 den Nobelpreis für Medizin.

4 GIANT- (Genetic Investigation of Anthropomorphic Traits)-Konsortium ist ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern zur Erforschung der Genetischen Ursachen für menschliche Körpermerkmale.

5 Die CD-Rom „GENial Einfach!“ kann kostenlos bezogen werden über: info@ngfn.de.

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

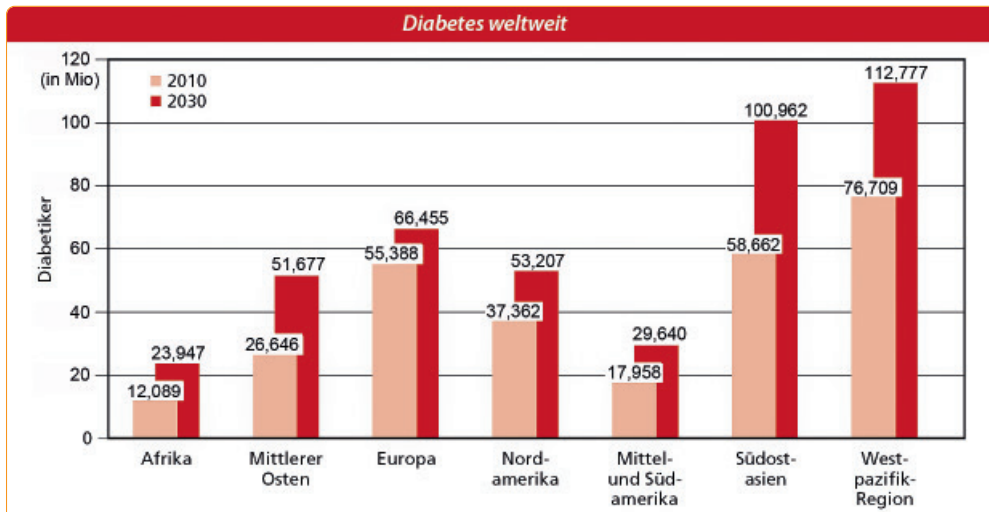


Abb. 7: Erkrankungen an Diabetes weltweit (2010 und voraussichtlich 2030). (Quelle: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung basierend auf Zahlen des IDF Diabetes Atlas: 4th Edition, 2009)

induced gene) auf Chromosom 2q eine Genvariante (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) entdeckt, die als rs7566605 bezeichnet wurde. Aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe der Region Augsburg ermittelten die Forscher, dass Personen mit dieser Genvariante 30 % häufiger übergewichtig sind als Personen, die diese Genvariante nicht haben (CD-R GENial einfach, NGFN-News: Adipositas, Modul 3: Neue Genvariante für Fettleibigkeit entdeckt“).

Das Körpergewicht eines Menschen hängt, so zeigen die Forschungsergebnisse, nicht von einem spezifischen Erbfaktor ab, sondern wird polygen bestimmt (Experten rechnen mit über hundert Genen) und von Umweltbedingungen, insbesondere den Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten, beeinflusst.

Normal-, Unter- oder Übergewicht wird in der Regel über den Body-Mass-Index (BMI) definiert (Tabelle 1). Zu beachten ist aber, dass der BMI weder Statur, Geschlecht und Alter noch die individuelle Zusammensetzung der Körpermasse aus Fett- und Muskelgewebe berücksichtigt. Deshalb wird zur Bewertung des schädlichen Bauchfettanteils, der auch verantwortlich gemacht wird für die Bildung entzündungsfördernder Stoffe, der Quotient aus Taillen- und Hüftumfang (WHR = Waist-hip-ratio) berechnet.⁶

Diabetes mellitus (DM) – ein weiterer Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit

Neben Übergewicht und hohen Blutfettwerten gehört Diabetes mellitus⁷ („Durchfluss honigsüß“ – auch Zuckerkrankheit genannt) zu den wichtigsten Risikofaktoren der KHK. Nach Angaben des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) leben in Deutschland ca. 6 Millionen Menschen mit DM (DZD-Mitteilung: „Zahlen zu Diabetes“, Stand 2010) und bis 2030 wird sich die Anzahl der Diabetiker auf rund 8 Millionen erhöhen, so die Schätzung der International Diabetes Federation (IDF). Europa lag mit 55 Mio. an

DM erkrankten Personen 2010 an dritter Stelle der von der IDF erfassten Weltregionen (Abb. 7).

Die Ursachen des Diabetes mellitus sind bisher nur zum Teil erforscht. Bekannt ist, dass für DM Typ 1 sowie für DM Typ 2 sowohl genetische als auch äußere Einflüsse (z.B. Virusinfekte und Umweltfaktoren) verantwortlich sind. Bis auf wenige Ausnahmen ist DM eine multifaktorielle polygenetische Stoffwechselerkrankung.

Für Typ 1-Diabetes (etwa 5-10 % aller Diabeteserkrankungen) wurden bis 2011 über 40 Gene identifiziert (www.diabetes-heute.de). So konnten z.B. genetische Veränderungen im MHC (major histocompatibility complex) -System auf Chromosom 6 für diese Erkrankung, die in den meisten Fällen zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr auftritt, verantwortlich gemacht werden. Die Gene HLA- (human leucocyte antigen-) A auf Chromosom 6p und HLA-B auf Chromosom 6q codieren für Proteine auf der Zelloberfläche, welche von T-Lymphozyten erkannt werden und als Unterscheidungsmerkmale gegenüber körperfremden Zellen dienen. Mutationen dieser Gene führen zu veränderten Proteinen, die sich bei Typ 1-Diabetikern zahlreich auf den insulinproduzierenden Zellen (Betazellen des Pankreas) befinden. Die Folge ist, dass diese Zellen vom Immunsystem (insbesondere den T-Lymphozyten) nicht mehr als körpereigen erkannt und deshalb zerstört werden (es kommt also zu einer Autoimmunreaktion). Der zunehmende Insulinmangel bis hin zum Totalausfall führt dazu, dass die Glucose nicht mehr in die Zellen aufgenommen wird, wodurch deren Energiequelle versiegt und der Blutzuckerspiegel, auch bedingt durch die ungebremste Glukoseneubildung in der Leber, ansteigt.

Wissenschaftler des NGFN entdeckten in Zusammenarbeit mit Forschern vom Imperial College London auf Chromosom 11p den Transkriptionsfaktor IRF7 (interferon regulatory factor 7), welcher ein Netzwerk von Genen steuert, in das mehrere bekannte Diabetes mellitus Typ 1-Risikogene eingebunden sind (NGFN-Pressemit-

⁶ WHR-Berechnung: Für Männer gilt ein Wert >1,0 und für Frauen >0,85 als bauchbetonte Adipositas.

⁷ DM-Klassifikation: Basierend auf den Festlegungen der WHO von 1999 und den Leitlinien der Deutschen Diabetischen Gesellschaft von 2009 erfolgt die Klassifikation nach folgenden Kriterien:

- Diabetes mellitus Typ 1: Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas führt zu absolutem Insulinmangel.
- Diabetes mellitus Typ 2: Kann sich erstrecken von einer (genetisch bedingten) Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem absoluten Insulinmangel im späteren Krankheitsverlauf. Er ist häufig assoziiert mit anderen Problemen des metabolischen Syndroms.
- Andere spezifische Diabetes-Typen: Genetische Defekte der β -Zellfunktion (z. B. MODY-Formen) sowie weitere 6 seltene Formen, auf die im Text nicht eingegangen wird.
- Gestationsdiabetes: Erstmals während der Schwangerschaft aufgetretende Glukosetoleranzstörung.

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

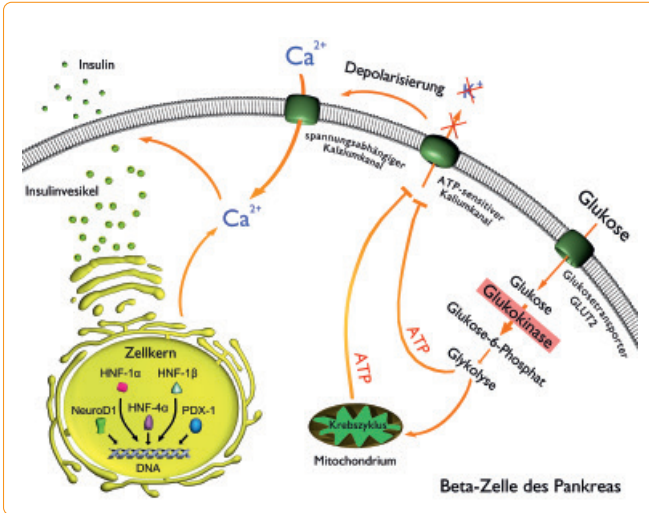


Abb. 8: Schematische Darstellung der Insulinproduktion in einer Betazelle. Glukose wird über den Glukosetransporter GLUT2 in die Zelle transportiert. Das Enzym Glukokinase, welches als Glukosesensor in der Zelle fungiert, wandelt die Glukose in Glukose-6-Phosphat um. Über die Glykolyse und den Krebszyklus entsteht ATP, das an den ATP-sensitiven Kaliumkanal bindet und den Ausstrom von Kalium verhindert. Es kommt zur Depolarisation der Zellmembran und Öffnung des spannungsabhängigen Kalziumkanals. Der Einstrom von Ca²⁺-Ionen sowie deren Freisetzung über das Endoplasmatische Retikulum führt zur Verschmelzung der Insulinvesikel mit der Zellmembran und somit zur Freisetzung des Insulins. Verschiedene Transkriptionsfaktoren (u. a. HNF-1α, HNF-4α, HNF-1β, PDX-1 und NeuroD1) regulieren dabei die Expression wichtiger Enzyme im Glukosemetabolismus. (Quelle: W. Rupprecht, Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Martinsried)

teilung Nr. 2010-09: „Forscher entdecken Gennetzwerk, das Entstehung von Diabetes begünstigt“⁸). Die Auswertung aller Daten zeigte, dass das Gennetzwerk das Diabetes Typ 1-Risiko tatsächlich beeinflusst. Auch konnte die Rolle der Makrophagen, der Fresszellen des Immunsystems, bei der Autoimmunreaktion aufgezeigt werden.

Die Mehrheit aller Diabetes-Patienten (ca. 90%) leidet an einem polygenen Typ 2-Diabetes. Betroffen sind vorwiegend Personen ab dem 40. Lebensjahr, wobei die Häufigkeit mit steigendem Alter zunimmt. Allerdings sind in den letzten Jahren immer mehr jüngere Menschen an Typ 2-Diabetes erkrankt. Bei Kindern und Jugendlichen wird außerdem zunehmend die Sonderform des monogenetischen MODY-Diabetes⁸ diagnostiziert, die weder dem Typ 1- noch dem Typ 2-Diabetes zugeordnet werden kann.

Genetische Veranlagung und äußere Einflüsse, insbesondere Übergewicht und Bewegungsmangel, zählen zu den Hauptrisikofaktoren der DM Typ 2-Erkrankung. Verursacht wird sie durch eine herabgesetzte Insulinwirksamkeit (also eine Insulinresistenz) an Muskel-, Leber- und Fettzellen, so dass der Glukosetransport in die Zelle und die dort stattfindende Verwertung gestört sind. In der ersten Zeit kompensiert die Bauchspeicheldrüse dies durch die erhöhte Insulinproduktion, aber aufgrund der Insulinresistenz steigt der Blutzuckerspiegel dennoch an. Letztlich kommt es zur Betazellen-Sekretionsstörung, die in Zusammenhang mit Mutationen an acht identifizierten Genen – u. a. TCF7L2 (Transcription factor 7-like 2) auf Chromosom 10q, KCNJ11 (Kaliumkanal J11) auf Chromosom 11p und WFS1 (Wolframin S1) auf Chromosom 4p – steht. Es wurde nachgewiesen, dass durch Mutationen von TCF7L2 die Insulinsekretion in den Betazellen vermindert ist und dass es durch Veränderungen der Baupläne für den Membran-Kaliumkanal und für das Transmembranprotein Wolframin auch zu einer gestörten Insulinausschüttung der Betazellen kommt (Lyssenko V et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 2220-32.). Die Abbildung 8 zeigt die Insulinproduktion einer Betazelle im gesunden Organismus.

Die Insulinresistenz hat ihre genetische Ursache u. a. im defekten INSR-Gen (Insulinrezeptorgen) auf Chromosom 19p. Durch eine verminderte Anzahl von Insulinrezeptoren auf der Zellmembranoberfläche ist die Menge des gebundenen Insulins reduziert und wichtige Signalwege im Zellplasma sind gestört. Damit kann auch weniger Glukose durch die an die Membran bindenden Glukosetransporter-Proteine (GLUT 4-Gen auf Chromosom 17p) in das

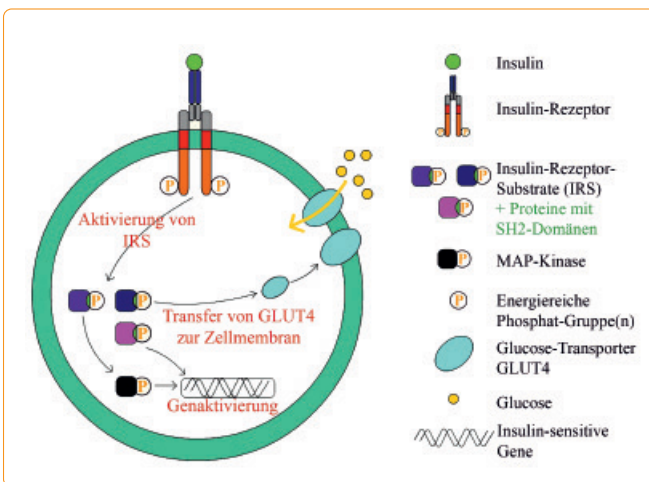


Abb. 9: Insulin-Signalübertragungskette und Aufnahme der Glukose. Nach Bindung von Insulin an den membranständigen Insulin-Rezeptor findet an diesem eine Autophosphorylierung statt. Dadurch wiederum werden Insulin-Rezeptor-Substrate (IRS) phosphoryliert und aktiviert und können nun bestimmte Signalübertragungsproteine mit SH2-Domänen binden. Diese leiten das Signal weiter, so dass schließlich eine Aktivierung von Genen mit insulinsensitiven Promotoren sowie eine Verlagerung von GluT4-Molekülen an die Zellmembran und eine verstärkte Aufnahme von Glukose stattfindet. Bei Typ 2 Diabetes-Patienten ist diese Signalübertragungskette gestört, weshalb die Zelle eine verminderte Aufnahmefähigkeit für Glukose besitzt und der Blutzuckerspiegel ansteigt. (Quelle: Chemgapedia, „Transportprozesse-Diabetes“ www.chemgapedia.de. Mit freundlicher Genehmigung des FIZ Chemie Berlin)

⁸ MODY ist die Abkürzung für Maturity Onset Diabetes of the Young: „Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt“. MODY-Diabetes beruht auf Mutationen in den Genen der Insulin bildenden Betazellen. Bisher wurden sechs Formen des MODY-Diabetes beschrieben, deren mutiertes Gen jeweils monogen autosomal-dominant vererbt wird. MODY besitzt keine Autoimmunkomponenten und weist eine milde Überzuckerung auf. Typisch für MODY-Diabetes ist auch die fehlende Insulinresistenz, d. h., dass die Körperzellen normal auf Insulin ansprechen. Äußere Einflüsse wie Übergewicht und mangelnde Bewegung tragen nicht zum Krankheitsausbruch bei.

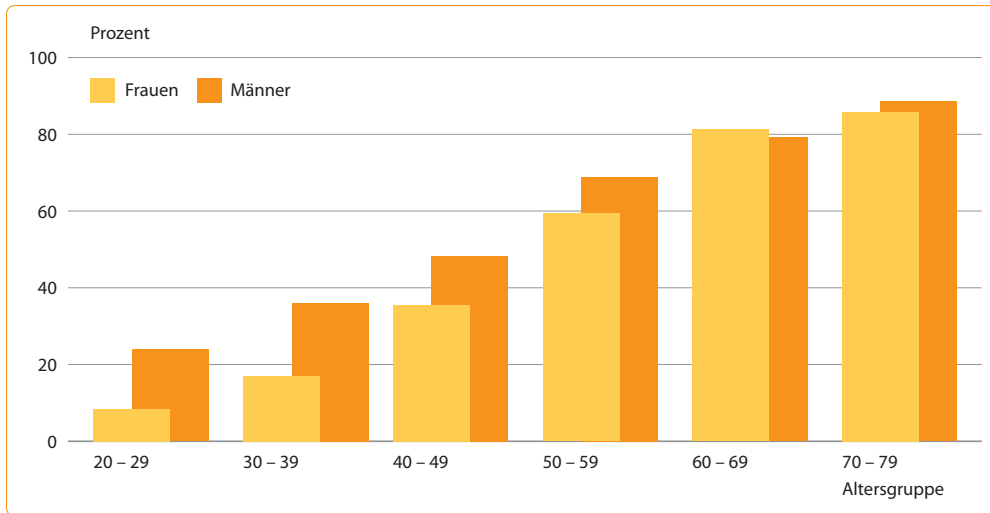


Abb. 10: Prävalenz der Hypertonie (in %) nach Alter und Geschlecht. (Quelle: R.K.I. (Hrsg.) (2008) Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 43. RKI Berlin)

* Hypertonie: SBD \geq 140 mmHg und/oder DBD \geq 90 mmHg und/oder Einnahme antihypertensiver Medikamente und SBD < 140 mmHg und DBD < 90 mmHg

Zellinnere diffundieren, um der Energiegewinnung oder -speicherung in Muskel- bzw. Fettzellen zu dienen (Abb. 9).

Auch wenn keine Form des Diabetes mellitus mit Stand 2012 heilbar ist, ist die Krankheit dank moderner Behandlungsmöglichkeiten in der Regel gut beherrschbar. Eine richtige Einstellung der Blutzuckerwerte, verbunden mit einer gesunden Lebensweise, kann den Ausbruch von Diabetes-Spätschäden wie zum Beispiel Durchblutungsstörungen verschiedenster Organe wesentlich verzögern und in seiner Ausprägung abmildern.

Welche genetischen Faktoren führen zum Bluthochdruck?

Neben Übergewicht, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus zählt der Bluthochdruck (Hypertonie) zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung, den Herzinfarkt und den Schlaganfall. Als Normal-Blutdruck bezeichnet man einen Druck in den größeren Arterien von etwa 120 zu 80 mmHg. Eine arterielle Hypertonie liegt gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor, wenn 140 zu 90 mmHg⁹ überschritten werden (Tabelle 2).

Abhängig von der Entstehungsursache erfolgt die Einteilung in primäre und sekundäre Hypertonie. Die primäre Hypertonie bezeichnet den Bluthochdruck, für dessen Entstehen keine unmittelbare Ursache festgestellt wurde (90-95 % der Fälle). Von sekundärer Hypertonie spricht man, wenn der Blutdruck durch bestimmte Erkrankungen, wie z. B. der Nieren, ausgelöst wird.

Die Bedeutung der arteriellen Hypertonie ergibt sich aus der hohen Anzahl der Erkrankungsfälle (Abb.10) und den aus ihr resultierenden zahlreichen Folgeerkrankungen (Abb.11).

Tabelle 2: Bewertung des systolischen und diastolischen Blutdrucks (WHO)

Bewertung	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	< 120	< 80
normaler Blutdruck	120 - 129	80 - 84
hoch-normaler Blutdruck	130 - 139	85 - 89
milde Hypertonie (Stufe 1)	140 - 159	90 - 99
mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160 - 179	100 - 109
schwere Hypertonie (Stufe 3)	> 180	> 110

Rund 25 % der erwachsenen Bevölkerung leiden an Bluthochdruck, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Abb. 10). Hypertoniker haben durchschnittlich ein dreifach höheres Risiko einen Herzinfarkt zu bekommen und ein siebenfach höheres Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, als Personen mit normalem Blutdruck.

Bluthochdruck tritt in vielen Familien gehäuft auf, weshalb man einen Einfluss genetischer Faktoren vermutete. Obwohl einige seltene monogenetische Hypertonieformen bekannt sind, z. B. das Liddle-Syndrom, verursacht durch eine Mutation des ENAC (Epithelialer Natriumkanal)-Gens auf Chromosom 16p, bestätigten genomweite Assoziationsstudien in den letzten Jahren, dass es sich bei der arteriellen Hypertonie in den meisten Fällen um eine polygenetische Erkrankung handelt. Jeweils etwa zur Hälfte sind Vererbung und Umweltfaktoren an der Entstehung von Bluthochdruck beteiligt (Abb.12). Die Wirkung einzelner genetischer Risikovarianten ist jedoch gering, erst das Zusammenwirken vieler dieser Faktoren (Abb.13) führt zu einem deutlichen Anstieg des Blutdrucks (Druckpunkt-Forschung, Ausgabe der Deutschen Hyperto-

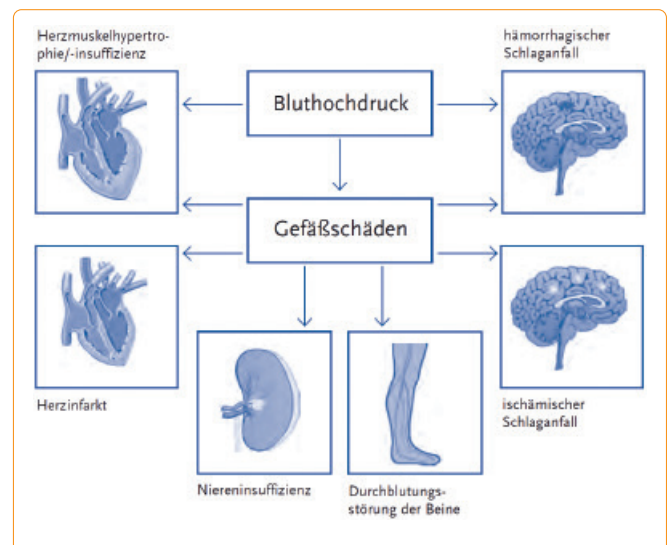


Abb. 11: Folgeerkrankungen der Hypertonie. (Quelle: R.K.I. (Hrsg.) (2008) Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 43. RKI Berlin)

9 Die Blutdruckangabe "Millimeter Quecksilbersäule (mmHg)" ist trotz Einführung der SI-Bezeichnung Pascal (Pa) weiterhin gesetzlich zugelassen.

Arbeitsmaterial **Modul 1 Medizinische Genomforschung**

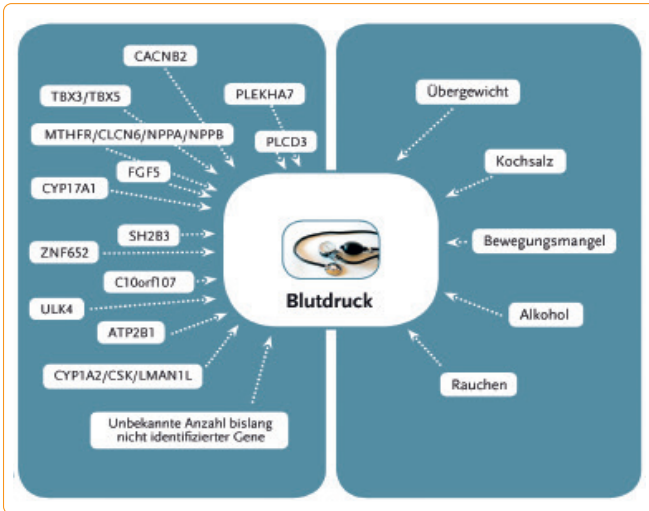


Abb. 12: Beteiligung von Vererbung und Umweltfaktoren an der Entstehung der Hypertonie. Der Blutdruck wird durch das komplexe Zusammenspiel von Vererbung und Umweltfaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel, Kochsalz- sowie Alkoholaufnahme und Rauchen reguliert. Vererbung und Umweltfaktoren sind bei der Entstehung von Bluthochdruck jeweils zur Hälfte beteiligt. Dabei leisten sehr viele Genvarianten jeweils einen kleinen Beitrag. Nur das Zusammenwirken vieler genetischer Varianten führt zu einem deutlichen Anstieg des Blutdrucks. (Quelle: Deutsche Hochdruckliga, Druckpunkt 2/2010)

nie Gesellschaft 2/2010, S. 8-10: Erdmann J, Schunkert H: „Vererbung der Hypertonie: Erst die Spitze des Eisbergs“).

Unter den 13 genetischen Risikofaktoren (Abb.13) ist eine Mutation des Gens CYP17A1 (Cytochrom-P17A1) auf Chromosom 10q bekannt, die gemeinsam mit zwei anderen Genvarianten den Blutdruck um bis zu 8 mmHg erhöht und so das KHK-Risiko um den Faktor 1,2 steigert. CYP17A1 gehört zu der großen Gruppe von Genen, die für Cytochrom-P450-Enzyme kodieren und an der Synthese von Steroidhormonen in der Nebennierenrinde beteiligt sind. Es handelt sich um Corticoide, die den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Körpers regulieren und in Stress-Situationen ausgeschüttet werden. Kommt es in einem der acht Exons des CYP17A1-Gens zu Mutationen, wird die Steroidbiosynthese gestört, so dass

sich die Konzentrationen bestimmter Corticoide (u. a. Corticosteron) erhöhen. Die Folge ist eine Blutdruckerhöhung.

Noch sind viele Fragen, die Funktionen der Gene und die körpereigenen Mechanismen der Blutdruckregulation betreffend, nicht gelöst. Man nimmt an, dass über hundert Genvarianten Einfluss auf den Blutdruck im menschlichen Körper haben. Doch auch bei genetischer Vorbelastung kann durch eine gesunde Lebensführung das Risiko an Hypertonie zu erkranken stark vermindert werden. Zu den bekannten die Hypertonie fördernden und damit zu vermeidenden äußeren Faktoren wie ungünstige Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum zählt auch eine hohe Salzaufnahme. Chronischer Stress, so zeigt die Statistik, kann ebenso Einfluss auf den Blutdruck haben: Etwa jeder zweite Arbeitnehmer weist am Arbeitsplatz erhöhte Blutdruckwerte auf, was sich vermutlich auf Stress im Beruf zurückführen lässt.

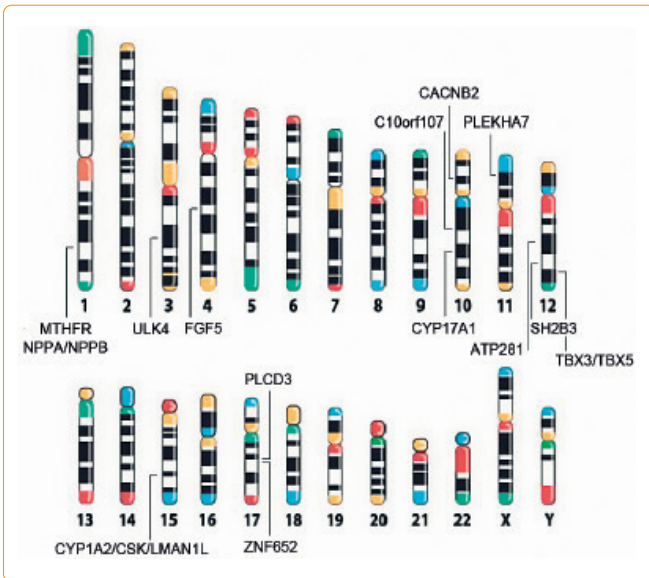


Abb. 13: Genetische Risikofaktoren für Hypertonie. Schematische Darstellung der menschlichen Chromosomen. Eingezeichnet sind 13 Genregionen, die mit unterschiedlichen Blutdruckhöhen in Verbindung gebracht werden. Diese wurden in den vergangenen zwei Jahren durch Assoziationsstudien entdeckt, in denen das gesamte Erbgut von vielen tausend Menschen miteinander verglichen wurde. (Quelle: Deutsche Hochdruckliga, Druckpunkt 2/2010)

Genetik der Herzschwäche (Herzinsuffizienz)

Vorrangig vom Herzmuskelgewebe ausgehende Erkrankungen, die Kardiomyopathien, sind nach den Herzkrankgefäß-Erkrankungen und dem Bluthochdruck die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz, die in Deutschland rund 1,8 Millionen Menschen betrifft. Herzschwäche ist jedoch nicht nur eine Erkrankung, die nach einem Herzinfarkt oder infolge einer Hypertonie einsetzen kann. Es sind auch tragische Fälle von Sportlern bekannt, die nach einem Herzstillstand als Folge einer bis zu diesem Zeitpunkt nicht diagnostizierten Herzschwäche zusammenbrechen.

Knapp ein Drittel der auftretenden Kardiomyopathien¹⁰ ist vererbt, überwiegend über einen autosomal-dominanten Vererbungsgang.

Bisher konnten 49 Krankheitsgene der Herzschwäche identifiziert werden, wobei häufig die Proteine des Sarkomers und der sogenannten Z-Scheibe der Herzmuskelzellen betroffen sind (Der Internist: Vol. 53, Nr. 4 (2012), 408-418; Meder B und Katus HA. „Klinik und Genetik der hypertrophen und dilatativen Kardiomyopathien“).

Etwa 25 % aller dilatativen Kardiomyopathien (DCM), der häufigsten Form der Herzmuskelschwäche, sind die Folge von Mutationen im TTN-Gen (Titin-Gen auf Chromosom 2q), das die 10.000 Basenpaare umfassende Erbinformation für das größte Protein (bestehend aus 33.000 Aminosäuren!) in der Muskelfaser (Sarkomer) enthält. Im TTN-Gen von 312 Patienten mit DCM entdeckten die Forscher 72 Mutationen, die zur Bildung eines verkleinerten Titin-Proteins führen. Dadurch kommt es zum Ausfall des kontraktile Vorgangs der Muskelzelle und zur Leistungsminderung des Herzmuskels (Pressemitteilung der Harvard Medical School, Febr.15,

¹⁰ Erweiterte Herzmuskelerkrankung (Dilatative Kardiomyopathie - DCM): Die Herzkammern und Vorhöfe sind erweitert und gedehnt. Dadurch tritt ein Funktionsverlust ein, während es bei der übergroßen Herzmuskelzellvermehrung (Hypertrophe Kardiomyopathie - HCM) zu einer Verdickung sowie Versteifung des Herzmuskelgewebes kommt. Beide Herzschwäche-Formen führen zu einer eingeschränkten Pumpleistung, so dass weniger Blut in den Blutkreislauf gelangt.

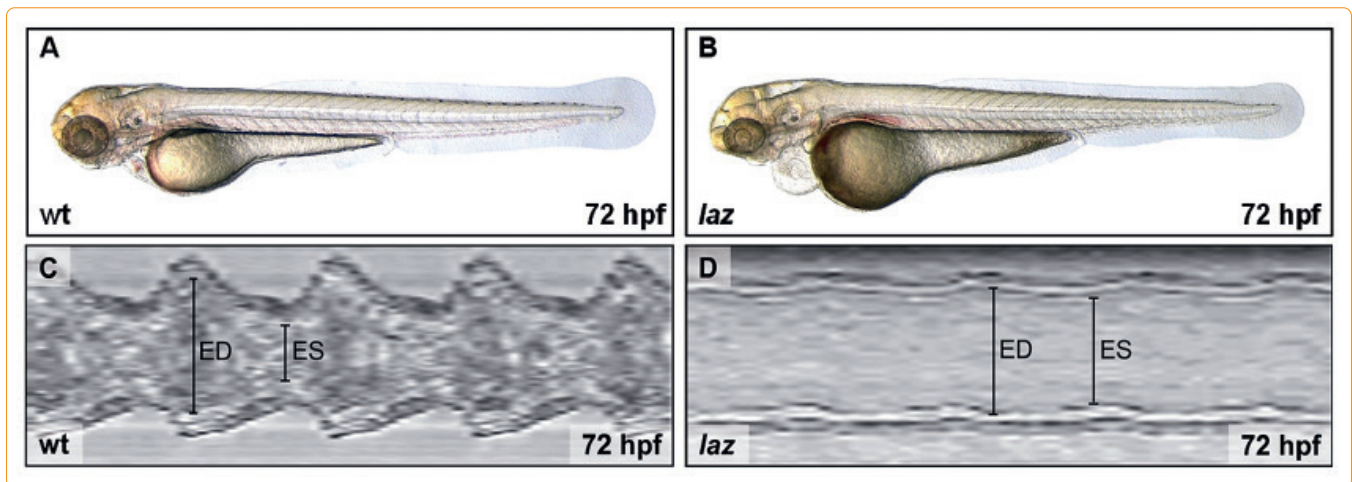


Abb. 14: Lazy Susan Zebrafische entwickeln eine schwere Kardiomyopathie. A/C: Wildtyp-Zebrafischembryo, 72 Stunden alt, normale Herzentwicklung und normale Enddiastole (ED) und Endsystole (ES) B/D: Lazy Susan-Zebrafischembryo; 72 Stunden alt, vergrößertes Herz, eingeschränkte Kontraktilität; das Verhältnis vom enddiastolischen (ED) zum endsystolischen (ES) Kammerdurchmesser ist im Gegensatz zu Wildtyp deutlich vermindert. (Quelle: GXP 3.09, S. 23, aus Meder et al. 2009)

2012: Seidmann J et al. "Mutation implicated in Broken Heart").

Bereits 2009 entdeckten NGFN-Wissenschaftler verschiedener Universitäten das NEXN-Gen auf dem Chromosom 1p, welches für das Protein Nexilin kodiert und im mutierten Zustand an der Entstehung der Herzschwäche beteiligt ist. Wie das Titinprotein hat auch das Nexilin eine bestimmte Funktion beim Zusammenwirken der Aktin- und Myosinfilamente des Sarkomers, um die Muskelzellkontraktion herbeizuführen. Im Tierversuch mit Zebrafischen und auch durch Untersuchung von Patienten gelang der Nachweis, dass ein genetisch verändertes Nexilin zur Destabilisierung von Muskelfaser-Elementen (Z-Scheiben) und damit zu einer neuartigen Form der Herzmuskelerweiterung mit Funktionsverlust führt (NGFN-Pressmitteilung vom 11.11.2009 Nr.09-4 „Neuartige Form der Herzschwäche und deren Mechanismus identifiziert“^E).

Mit Hilfe eines weiteren Zebrafisch-Modells für vererbare Herzmuskelschwäche (zum Thema Modellorganismen siehe auch: GXP Scholae 1, S. 41) konnten die molekularen Mechanismen und die Funktionen eines weiteren Strukturproteins der Herzmuskelzelle, des Myosin-Leichte-Kette-1-Proteins (MLC), aufgezeigt werden, dessen mutierte Form an der Entstehung der hypertrophen Kardiomyopathie beteiligt ist (GXP 3.09: Meder B, Katus HA, Rottbauer W. „Leichte Kette mit schweren Folgen“).

Durch eine Punktmutation (TAC -> TAA) im MLC-Gen auf Chromosom 2q kommt es zu einem vorzeitigen Abbruch der Proteintranslation und dadurch zu einem Verlust von 11 Aminosäuren im mutanten MLC-Protein. Die Folge ist eine starke Herzschwäche der Zebrafischmutante „lazy susan“ (laz). Die Abbildung 14 zeigt den Wildtyp (wt) mit einer normalen Herzausbildung und Herzleistung (A/C), während „lazy susan“ eine verringerte Herzleistung aufweist (B/D).

Nach weiteren Versuchen stellte sich heraus, dass die verminderte Kontraktilität der Herzmuskelzellen von laz durch Verlust der Serin 195 Aminosäure-Phosphorylierungsstelle zu erklären ist. Die Wissenschaftler kamen zu dem Schluss, dass es „auf der Grundlage dieser Ergebnisse vorstellbar wäre, durch medikamentöse Beeinflussung der Serin 195 Phosphorylierungsstelle eine Verbesserung der Herzleistung zu erreichen“ (GXP 3.09, S. 25).

Zusammenfassende Betrachtung

Bis heute konnten bereits einige der genetischen Ursachen der KHK und deren Folgeerkrankungen sowie Risikofaktoren identifiziert werden. Vermutlich gibt es jedoch darüber hinaus noch eine Vielzahl unbekannter Gene und Mechanismen, die zur Manifestation dieser Erkrankungen beitragen. Jeder von uns trägt in seinem Genom eine mehr oder weniger hohe Zahl an Risikogenen für Fettstoffwechselstörung, Adipositas, Diabetes und Hypertonie und damit auch ein mehr oder weniger großes Risiko für die KHK, den Herzinfarkt und die Herzschwäche.

Das Ziel der Wissenschaftler besteht darin, genetische Risiken frühzeitig zu erkennen und durch Aufklärung der krankheitsauslösenden Mechanismen eine rechtzeitige medikamentöse Therapie einleiten zu können.

Originalarbeiten

- **A** Schunkert H. et al for the CARDIoGRAM Consortium (2011): Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2011 Mar 6;43(4):333-8.
- **B** Kjolby M. et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab.* 2010 Sep 8;12(3):213-23.
- **C a.)** Speliotes E. K. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nature Genetics advance online publication* 10.10.2010. b.) Heid I. M. et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio reveals sexual dimorphism the genetic basis of fat distribution. *Nature Genetics advance online publication* 10.10.2010: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.685>.
- **D** Heinig M. et al. A trans-acting locus regulates an anti-viral expression network and type 1 diabetes risk. *Nature.* 2010 Sep 23;467(7314):460-4.
- **E** Hassel D. et al. Nexilin mutations destabilize cardiac Z-discs and lead to dilated cardiomyopathy. *Nature Medicine* 2009; 15:1281-1288.

Texte des Moduls 1 „Medizinische Genomforschung“ von Günter Lange und Johanna Lampert

Arbeitsaufträge

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Lesen Sie den Einführungstext.

1. Formulieren Sie die Definition der Mutation und nennen Sie mögliche Auslöser für Mutationen. Stellen Sie übersichtlich die verschiedenen Formen von Mutationen dar.
2. Wiederholen Sie in diesem Zusammenhang folgende Unterrichtsinhalte: monogene und polygene Merkmale, Gen und Allel, sowie den Bau der Chromosomen.
3. Wählen Sie einen der vier folgenden Schwerpunkte aus und bearbeiten Sie diesen. Stellen Sie im Anschluss Ihren Teil des Themas mit Hilfe einiger Stichpunkte den anderen Schülern vor und tragen Sie insgesamt zur Erstellung einer Übersichtstabelle bei.
4. Diskutieren Sie in der Gruppe das Verhältnis von genetischen Ursachen und persönlichen Lebensumständen bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Welche genetischen Faktoren beeinflussen die KHK und den Risikofaktor Fettstoffwechsel?

1. Bearbeiten Sie Ihr gewähltes Thema.
2. Erklären Sie Ihren Mitschülern das Wesentliche dieses Abschnittes und erarbeiten Sie als Zusammenfassung einige wesentliche Stichpunkte.
3. Erläutern Sie in diesem Zusammenhang Ihren Mitschülern die Abb. 4.
4. Füllen Sie die Tabelle zu den bekannten mit diesen Erkrankungen in Zusammenhang stehenden genetischen Veränderungen aus und tragen Sie somit zur Erarbeitung einer Übersicht bei.

Gen	Lage	Bedeutung	Folge der Veränderung

Welche genetischen Faktoren führen zu starkem Übergewicht?

1. Bearbeiten Sie Ihr gewähltes Thema.
2. Erläutern Sie Ihren Mitschülern das Wesentliche dieses Abschnittes und erarbeiten Sie als Zusammenfassung einige wesentliche Stichpunkte.
3. Erklären Sie die Berechnung des BMI, berechnen Sie Ihren Wert und vergleichen Sie ihn mit der Tabelle 1.
4. Füllen Sie die Tabelle zu den bekannten mit dieser Erkrankung in Zusammenhang stehenden genetischen Veränderungen aus und tragen Sie somit zur Erarbeitung einer Übersicht bei.

Gen	Lage	Bedeutung	Folge der Veränderung

Arbeitsmaterial

Modul 1 Medizinische Genomforschung

Diabetes mellitus (DM) – ein Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung (KHK)

1. Bearbeiten Sie Ihr gewähltes Thema.
2. Erklären Sie Ihren Mitschülern das Wesentliche dieses Abschnittes und erarbeiten Sie als Zusammenfassung einige wesentliche Stichpunkte.
3. Werten Sie die Abb. 7 (Erkrankungen an Diabetes) aus. Recherchieren Sie im Internet, um Gründe für den starken Anstieg zu finden.
4. Füllen Sie die Tabelle zu den bekannten mit dieser Erkrankung in Zusammenhang stehenden genetischen Veränderungen aus und tragen Sie somit zur Erarbeitung einer Übersicht bei.

Gen	Lage	Bedeutung	Folge der Veränderung

Welche genetischen Faktoren führen zum Bluthochdruck (Hypertonie)?

1. Bearbeiten Sie Ihr gewähltes Thema.
2. Erklären Sie Ihren Mitschülern das Wesentliche dieses Abschnittes, gehen Sie dabei explizit auf die Abb. 9 ein und erarbeiten Sie als Zusammenfassung einige wesentliche Stichpunkte.
3. Erläutern Sie die Auswirkungen der Hypertonie auf den Gesamtgesundheitszustand des Menschen.
4. Füllen Sie die Tabelle zu den bekannten mit dieser Erkrankung in Zusammenhang stehenden genetischen Veränderungen aus und tragen Sie somit zur Erarbeitung einer Übersicht bei.

Gen	Lage	Bedeutung	Folge der Veränderung