

DER WEITE WEG VON DER POSITIVEN FAMILIENANAMNESE ZUM GEN

PD Dr. Jeanette Erdmann, Medizinische Klinik II der Universität Lübeck

(Lübeck, September 2007) – Wir beschäftigen uns mit der genetischen Analyse des Herzinfarkts und der Koronaren Herzerkrankung (KHK). Der Herzinfarkt oder Myokardinfarkt ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens, bei der es aufgrund einer Durchblutungsstörung (Ischämie) zum Gewebsuntergang (Infarkt) von Teilen des Herzmuskels (Myokard) kommt. Der Herzinfarkt ist oft die erste, dabei aber auch die dramatischste Manifestation der Koronaren Herzkrankheit. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2006 fast 67.000 Menschen an einem akuten Herzinfarkt. Somit lag der akute Herzinfarkt 2006 an zweiter Stelle der Todesursachen in Deutschland.



Jeanette Erdmann
Foto: privat

Bedeutung der positiven Familienanamnese

Anfang der 1990er Jahre konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die positive Familienanamnese (Anamnese = Vorgeschichte einer Krankheit) elterlicherseits wie auch geschwisterlicherseits einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK und den Herzinfarkt darstellt. Außerdem ist das familiäre Risiko umso höher, je jünger die betroffenen Familienangehörigen beim ersten Ausbruch der Erkrankung waren. Eine schwedische Zwillingsstudie erweiterte das Wissen über die Erblichkeit des Herzinfarkts, indem das 10-Jahresrisiko für zukünftige Infarkte zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen verglichen wurde. Untersucht wurde die relative Risikoerhöhung für den gesunden Zwillingspartner, wenn der andere am Herzinfarkt verstorben war. Während für zweieiige Zwillinge, die genetisch wie „normale“ Geschwister von Herzinfarktpatienten anzusehen sind, das Risiko um das 2,6-fache erhöht war, stieg es für eineiige Zwillinge um den Faktor 8,1 an.

Genetisches Modell der KHK und des Herzinfarkts

Im Fall der Koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarkts ist anzunehmen, dass mehrere genetische Faktoren zusammenkommen und im Zusammenspiel mit den entsprechenden Umweltfaktoren in einem schleichenden Prozess zum Ausbruch der Erkrankung führen. Damit handelt es sich beim Herzinfarkt um eine komplexe Erkrankung. Der Effekt einer einzelnen Variante ist in der Regel gering. Dieses macht die Identifikation und klinische Gewichtung möglicher Gendefekte oder Genvarianten sehr schwierig. Zum einen müssen die Analysen an sehr vielen Personen durchgeführt werden, um auch Varianten identifizieren zu können, die den Herzinfarkt oder die Koronare Herzerkrankung nur in geringem Maße beeinflussen; zum anderen erschwert das individuell von Proband zu Proband wechselnde Risikoprofil (wie z. B. Rauchen, Bluthochdruck oder Diabetes) die Auswertung. Denn es darf nicht vergessen werden, dass auch diese Risikofaktoren durch zahlreiche genetische Faktoren beeinflusst werden.

Genomweite Analysen bei Herzinfarkt und KHK – Die Anfänge

Unsere Arbeitsgruppe hat erstmals eine Genregion für den Herzinfarkt auf dem Chromosom 14 identifiziert. In dieser Studie haben wir bei betroffenen Geschwisterpaaren eine Kopplungsanalyse durchgeführt. Bis heute sind in verschiedenen Studien insgesamt 27 Genregionen für die Koronare Herzerkrankung oder den Herzinfarkt nachgewiesen worden. Nur für insgesamt vier Genregionen konnten bislang auch die zugrunde liegenden Krankheitsgene identifiziert werden. Ein Beispiel ist das Gen ALOX5AP, das sich auf Chromosom 13 befindet: ALOX5AP kodiert für das Protein FLAP, welches an der Herstellung von Leukotrienen beteiligt ist. Leukotriene sind Hormone, die von weißen Blutkörperchen produziert werden und bei der Regulation von Entzündungen eine wichtige Rolle spielen. Außerdem erhöhen diese Hormone auch die Durchlässigkeit der Gefäßwände. Diejenigen Personen, die eine bestimmte ALOX5AP-Gen-Variante in ihrem Erbgut tragen, schütten ein Leukotrien vermehrt aus, das wahrscheinlich an der Entwicklung von Arteriosklerose beteiligt ist, indem es die Wände der Blutgefäße schädigt.

Genomweite Assoziationsstudien zu Herzinfarkt und KHK – Die Innovation

In den vergangenen zehn Jahren haben sich die Methoden zur Analyse des Erbguts rasant weiterentwickelt. So sind seit wenigen Monaten genomweite Assoziationsstudien mit mehr als 500.000 untersuchten SNPs technisch durchführbar. Diese methodischen Neuerungen haben in den vergangenen Wochen zur Identifikation etlicher bislang unbekannter Gene bzw. Genregionen für verschiedene komplexe Erkrankungen geführt.

In einer dieser Studien – der bislang umfassendsten Analyse zur Vererbung des Herzinfarkts – analysierten wir zusammen mit deutschen, britischen und französischen Kollegen die genetischen Daten von knapp 3.000 Patienten und 4.500 gesunden Personen. Eine der von uns gefundenen genetischen Varianten, die sich in einem bestimmten Bereich des Chromosoms 9 befindet, verdoppelt das Herzinfarktrisiko, wenn beide Kopien des Chromosoms betroffen sind. In dieser Region liegen Gene, die eine Rolle bei der Regulation des Zellwachstums spielen. Ein unkontrolliertes Wachstum von Gefäßzellen ist unter anderem an der Entstehung einer Arteriosklerose beteiligt.

Insgesamt fanden wir auf unterschiedlichen Chromosomen sieben genetische Varianten, die das Herzinfarktrisiko jeweils um etwa 20 bis 30 Prozent erhöhen. Das zeigt, wie ungeheuer komplex Herzerkrankungen sein können. Bei einer genetischen Variante auf Chromosom 2 konnten wir außerdem zeigen, dass das Herzinfarktrisiko, das von dieser Mutation ausgeht, auch von zusätzlichen Faktoren wie zum Beispiel Übergewicht oder Bluthochdruck abhängt. Ein Ausbruch der Krankheit ist also nicht nur genetisch bedingt – eine gesunde Lebensweise ist und bleibt eine gute Vorsorge-Strategie.

Ausblick

Mittelfristig besteht durch die neuen Erkenntnisse die Chance, rechtzeitig ein erhöhtes Herzinfarktrisiko zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. Langfristig geben die Ergebnisse Anlass zu der Hoffnung, dass neue Entstehungsmechanismen für den Herzinfarkt gefunden werden und damit zukünftig Medikamente entwickelt werden können, die die Entstehung der Erkrankung verhindern.