

## Arteriosklerose

### Mutationen an folgenden Genen erhöhen das Risiko der Arteriosklerose:

**Interleukin 6 (IL-6):** Die Mutation Cystein statt Guanin an Position -174 im Promotor-Bereich des IL-6-Gens wird als C-Allel bezeichnet und bewirkt eine Reduktion der Sytheserate des Zytokins. Liegt im Körper weniger IL-6 vor, so übt dies einen schützenden Effekt im Hinblick auf Erkrankungen aus, die mit einer überschießenden Immunabwehr einhergehen. Laut Literatur sind Erkrankungen wie **Arteriosklerose, koronare Herzerkrankungen, juvenile chronische Arthritis, verschiedene Krebsarten, Morbus Alzheimer, nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Osteoporose und Sepsis** mit dem Vorliegen von Guanin an Position -174 des IL-6-Gens **assoziiert**

**Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1):** Der Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ-1 gehört zur Proteinfamilie der Serpine und ist ein Serin-Protease-Inhibitor. Die primäre Funktion des PAI's ist die schnelle Inhibierung gewebsspezifischer Plasminogen-Aktivatoren. Eine genetisch bedingte Überproduktion des PAI's führt zu einer reduzierten Fibrinolyse. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein erhöhter PAI-1-Spiegel **mit dem Entstehen von Myokard-Infakten und anderen Thromboseereignissen assoziiert** ist.

**Superoxiddismutase 2 (SOD2):** Der Polymorphismus in der Leadersequenz der SOD2 besitzt eine eminent **wichtige Schlüsselrolle** bei der Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen wie **chronisch entzündliche Prozesse, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen** uvm. sowie bei der Modifizierung von Alterungsprozessen.



### Genetische Untersuchungen als neuartige Chance in der modernen, ganzheitlichen Medizin

Noch bis vor wenigen Jahren waren genetische Analysen sehr zeit- und arbeitsaufwendig, weshalb sie auf wenige molekularbiologische Forschungs-Labore beschränkt blieben. Dies hat sich mittlerweile grundlegend geändert:

Heute haben *Sie* als Patient jederzeit die Möglichkeit, neueste Erkenntnisse auf dem Gebiet der medizinischen Genetik schnell, kostengünstig und ohne großen Aufwand zum Wohle Ihrer eigenen Gesundheit zu nutzen.

**Eine genetische Untersuchung muss nur einmal im Leben durchgeführt werden!** Hierzu genügt es, eine Speichelprobe in unser Speziallabor nach Haßloch einzuschicken.

#### Vorteile für Therapeuten und Patienten

Die Kenntnis seiner *persönlichen genetischen Ausstattung* ermöglicht dem Patienten eine gezielte Krankheitsvorsorge. Dem Therapeuten eröffnen sich hierdurch vollkommen neue Möglichkeiten zur Erstellung individueller Behandlungspläne.

Außerdem kann die genetische Untersuchung in Zweifelsfällen entscheidend zur Lebensqualität des Patienten beitragen, da sich der Unsicherheitsfaktor minimieren lässt.



**genoTest GmbH**  
Lättichstr. 6  
CH 6340 Baar  
Tel. +41 041 766 48 28  
Fax +41 041 766 48 29  
info@genotest.ch  
www.genotest.ch

**Labor:**  
Daimlerstr. 6  
DE 67454 Haßloch  
Tel. +49 06324 97 16 20  
Fax +49 06324 97 16 22  
Info@genotest.ch  
www.genotest.eu



## Individuelle Risiko-Analyse



bei

**Cholesterin**  
**Arteriosklerose**

## Cholesterin-Homeostase

Zur Beurteilung des Cholesterin und Arteriosklerose-Risikos dient unter anderem, die Analyse einer möglichen Mutation im spezifischen Gensequenzen wie unter anderem das **ApoB-Gen**. Hier könne bei einer Mutation **gravierende Ungleichgewichte in der Cholesterin-Verteilung zwischen Leber und der Peripherie** entstehen.

Das Apolipoprotein B-100 ist der Hauptbestandteil in „Very Low Density Lipoproteinen“ (VLDL), „Intermediar Density Lipoproteinen“ (IDL) und LDL. Durch Interaktion von ApoB mit den LDL-Rezeptoren vermittelt ApoB-100 **den Transport des LDL-Cholesterols in die Leber** und in die meisten anderen Zellen des Körpers. Die Mutation an Nukleotid-Position 7673 des ApoB-100 (*Xba*I-Polymorphismus) führt zu einem **erhöhten Plasma-Cholesterin-, LDL-Cholesterin-Spiegel und einem Anstieg der ApoB-Konzentration** selbst. ApoB kommt nur jeweils einmal in einem LDL vor, somit ist statistisch betrachtet die Hälfte der LDL-Population eines Patienten mit heterozygotem Befund von der Blutfett-erhöhenden Eigenschaft betroffen. Die erhöhten Lipid-Konzentrationen bewirken einen Anstieg des Risikos für Folgeerkrankungen, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren (z.B. weitere genetische Defekte, Rauchen, Übergewicht...) hinzukommen. Das mutierte Allel tritt zu einem hohen Prozentsatz in der hiesigen Bevölkerung auf.



Genetische Variationen im **ApoE-Gen** sind eng mit **Störungen im Fettstoffwechsel** wie Arteriosklerose, Dyslipidämie und Morbus Alzheimer **assoziiert**. Das ApoE wird hauptsächlich in der Leber produziert, des Weiteren im Hirn, der Niere und der Nebenniere. Es handelt sich um ein Transportvehikel für Lipide (Triglyceride und Cholesterin), die gebunden an Apolipoproteine wasserlöslich werden und somit in der Blutbahn als sogenannte Lipoproteinpartikel transportiert werden können. Nach erfolgter Bindung der Lipoproteinpartikel an ApoE werden diese in die Zellen aufgenommen. Weicht das ApoE von seiner Normalform ab, wird es an den Zellrezeptoren nicht mehr regulär erkannt, der Transport der Lipoproteine ins Zellinnere ist beeinträchtigt. **Die Folge sind Ungleichgewichte in der Blutfett-Zusammensetzung.**

## Cholesterin-Homeostase

Es existieren drei Ausprägungen (Isoformen) des ApoE, die Unterschiede in zwei Positionen ihrer Aminosäure-Sequenz aufweisen

$\epsilon 3$  ist das als normal bezeichnete Allel und besitzt ein Cystein an Position 112, ein Arginin an Position 158.  $\epsilon 2$  besitzt an Positionen 112 und 158 Cystein. Der  $\epsilon 2$ -Polymorphismus führt zu einer verminderten Affinität des Lipoproteins zu seinem LDL-Rezeptor. Im homozygoten Zustand erfolgt eine **unzureichende Reinigung des Blutplasmas** von Lipoprotein-Restpartikeln (Remnants) und **bedingt dadurch ansteigende Triglycerid- und Cholesterin-Werte**. Im Hinblick auf Morbus Alzheimer wirkt das  $\epsilon 2$ -Allel eher protektiv.  $\epsilon 4$  trägt an beiden Positionen Arginin. Das Nahrungscholesterin gelangt bei Vorliegen des  $\epsilon 4$ -



Polymorphismus verstärkt in die Körperzellen. Die Leber registriert eine Unterversorgung mit LDL-Cholesterin und produziert ihrerseits weiteres Cholesterin. **Es resultieren erhöhte Cholesterin-, LDL- und ApoB-Konzentrationen.** Je nach Abweichung existiert ein erhöhtes Risiko für Alzheimer und / oder Arteriosklerose.

In der mitteleuropäischen Bevölkerung tritt das  $\epsilon 2$ -Allel im Mittel zu 7,1% auf,  $\epsilon 3$  zu 78,3% und  $\epsilon 4$  zu 14,6%.

Je nach genetischem Befund **können gezielte Maßnahmen sowohl in der Vorsorge als auch in der Therapie und der Nachsorge eingeleitet werden**. Dabei spielt die Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren sowie eine ausreichende Versorgung mit Antioxidantien wie Vitamin E, Vitamin C usw. eine entscheidende Rolle. Ggf. sind Cholesterin-senkende Maßnahmen nötig. Die Senkung des Cholesterin-Spiegels um 1% erniedrigt die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung um 2%! Da eine frühe Prävention die Lebensqualität extrem verbessern kann, sollte bei entsprechender Familienanamnese auch an eine familiäre Überprüfung von genetischen Risiko-Faktoren gedacht werden! Auf mögliche therapeutische Maßnahmen geht der Laborbefund ein.

## Arteriosklerose

**Weitere Risikofaktoren im Zusammenhang mit Arteriosklerose sind:**

### Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Gen (MTHFR-Gen)

Die Abweichungen C(677)→T und A(1298)→C werden mit dem klinischen Bild der Hyperhomocysteinämie in Zusammenhang gebracht. Jedes 1298C-Allel führt durchschnittlich zu **einer Erhöhung der Homocysteinkonzentration** um 3%, jedes 677T-Allel um 6%.



Die weit verbreitete Mutation an Position 677 (thermolabile Form) **führt zu einem etwa 50%igen Aktivitätsverlust des Enzyms**, mit der Folge, dass weniger Homocystein in Methionin umgewandelt wird.

Der Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut bei homozygoten Merkmalsträgern gilt als wesentlicher **Risikofaktor für das Entstehen von Gefäßkrankheiten und Thrombose**, insbesondere, wenn gleichzeitig andere Risikofaktoren - wie Mutationen in den Genen von Faktor II, Faktor V und PAI1 - vorliegen. In diesem Zusammenhang seien auch multifaktorielle Erkrankungen wie z.B. Thrombophilie, Malignome, bei Schwangeren erhöhte Abortrate und die Inzidenz von Neuralrohrdefekten oder Herzfehlern zu nennen.

**Je nach Befund lässt sich mit entsprechender Zugabe von Folsäure und / oder Vitamin B-Komplexen der Homocysteinspiegel reduzieren** und gegebenenfalls durch konventionelle Laboranalysen kontrollieren .