

## Arbeitsgruppe Molekulare Hämostaseologie

RI

Die Arbeitsgruppe Molekulare Hämostaseologie wurde im Oktober 2001 am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt eingerichtet und untersucht seitdem verschiedenste Aspekte erblicher Gerinnungsstörungen. Sie ergänzt in ihrem Spektrum komplementär die assoziierten Arbeitsgruppen für Molekulare Hämostaseologie am Institut für Humangenetik in Würzburg und am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin in Bonn.

Bei der Blutgerinnung (Hämostase) handelt es sich um ein komplexes System, bestehend aus den wesentlichen Komponenten Thrombozyten, Gefäßendothel, plasmatische prokoagulatorische und inhibitorische Gerinnungsfaktoren und dem Fibrinolyse-System. In einem komplexen Zusammenspiel von über 70 bisher bekannten Proteinen mit zahlreichen regulatorischen Wechselwirkungen auf unterschiedlichen Ebenen gewährleistet dieses System einerseits die Fließfähigkeit des Blutes, andererseits aber auch die lokal begrenzte Blutstillung am Orte einer Verletzung.

Monogene Defekte in diesem System können daher entweder zu einer verstärkten Blutungsneigung (z. B. Hämophilie) oder zu einem erhöhten Thromboserisiko führen (z. B. Antithrombin III- oder Protein C-Mangel). Darüber hinaus gibt es zahlreiche in

der Normalbevölkerung zum Teil hochfrequente Polymorphismen (z. B. FV-Leiden Polymorphismus, Prothrombin-20210 Polymorphismus), die in ihrer Gesamtheit das Risikoprofil für das Auftreten von komplexen Krankheiten wie arterielle und venöse Thromboembolien mitbestimmen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombose). Andere Polymorphismen haben Bedeutung für Profile zur Verträglichkeit/Dosierung von hämostaserelevanten Therapeutika.

In den letzten Jahren hat unsere Frankfurter Arbeitsgruppe durch Analyse eines Normalkollektivs von jungen Blutspendern die genetische Variabilität der wichtigsten Gene der Blutgerinnung untersucht. Aufbauend auf den identifizierten genetischen Veränderungen in diesem Normalkollektiv und unseren Patientenkollektiven werden nun pathophysiologische Zusammenhänge zur Blutungsneigung, zur Thromboseneigung und der für die Behandlung von Gerinnungsstörungen verwendeten therapeutischen Substanzen experimentell bearbeitet. Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe stellen vor allem der Vitamin-K-Zyklus und die genetischen Mangelzustände der Gerinnungsfaktoren Faktor VIII (klassische Hämophilie A), Faktor XIII, Faktor VII sowie der Inhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S dar. Für diese Gerinnungsstörungen haben wir umfang-

reiche Datenbanken zu deren molekulare Ursachen aufgebaut. Im letzten Jahr gelang der Arbeitsgruppe die Identifizierung von VKORC1, einem kleinen Protein des Vitamin-K-Zyklus. Das VKORC1-Protein stellt den Angriffspunkt für die Cumarine (z. B. Marcumar), einer der weltweit am häufigsten für die Gerinnungshemmung rezeptierten Medikamente, dar. Die Projekte werden u. a. von den Forschungsprogrammen „Deutsches Humangenomprojekt“, „Funktionelle Proteomforschung“ und dem nationalen Genomforschungsnetz Herz-Kreislauf des BMBF/DLR, der DFG sowie der Industrie unterstützt.

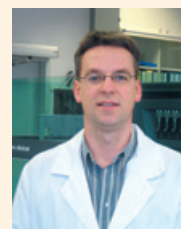
### Arbeitsgruppenleiter:

*Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
und (ab 01.08.05)*

*Dr. med. Christof Geisen  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt  
DRK-Blutspendedienst  
Baden-Württemberg – Hessen gGmbH  
Sandhofstr. 1  
D-60528 Frankfurt  
joldenburg@blutspende.de*



Prof. Dr. med. ^  
Johannes Oldenburg



Dr. med. ^  
Christof Geisen

Ausgabe 5  
2005

hämotherapie





## Forschungsschwerpunkte

### • Genotyp-Phänotyp- Korrelation in Hämophilie-A-Patienten

Ziel dieses in einem Konsortium mit Wissenschaftlern aus München, Würzburg und Bonn bearbeiteten Forschungsprojektes war die systematischen molekularen Charakterisierung einer möglichst großen Zahl von schweren Hämophilie A-Patienten in Deutschland und der Verknüpfung dieser Daten mit klinischen Angaben z.B. den Krankheitsverläufen der Patienten. Bisher wurden etwa 2.500 Hämophilie A-Patienten hinsichtlich der Mutation im F8-Gen untersucht und hinsichtlich einer Genotyp-Phänotypkorrelation ausgewertet. Ein sehr wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen war, wie bereits oben erwähnt, dass der Typ der Mutation ganz entscheidend für das Risiko der Hemmkörperbildung ist. Diese stellt die schwerwiegendste und häufigste Komplikation der Hämophiliebehandlung dar. Etwa 20-30% der Patienten mit schwerer Hämophilie-Verlaufsform entwickeln einen Hemmkörper. Wir konnten bisher 11 verschiedene Mutationstypen und Subtypen identifizieren, die mit deutlich verschiedenen Hemmkörperisiken einhergehen. Hierbei reicht das Hemmkörperisiko von nahezu 90% bei mehreren Faktor-VIII-Proteindomänen umfassenden Deletionen bis hin zu nur 3% bei z. B. Missense-Mutationen.

Des Weiteren werden Art und Verteilung der Mutationen im Faktor-VIII-Gen/Protein ausgewertet, um Hinweise auf Struktur-/Funktionsbeziehungen der einzelnen Proteindomänen, insbe-

sondere der Faktor-VIII-B-Domäne, zu erhalten. Die Funktion der B-Domäne ist weitgehend unbekannt, obwohl sie etwa 40% der Größe des FVIII-Proteins ausmacht. Falls trotz Direktsequenzierung und nachfolgender RNA-Analytik keine für die Erkrankung kausale Sequenzveränderung im Faktor-VIII-Gen identifiziert werden kann, muss eine bislang unbekannte Ursache für die Hämophilie angenommen werden. Die Sammlung solcher Familien und deren Untersuchung mittels einer genomweiten Kopplungsanalyse könnte zur Identifizierung neuer, für die Hämophilie A ursächlicher Kandidatengene führen. Es wird erwartet, dass das Gesamtprojekt die Möglichkeiten neuer Strategien für die Therapie der Hämophilie A eröffnet, insbesondere für die frühzeitige Prävention von Behandlungskomplikationen und für die Herstellung neuer rekombinanter Faktor-VIII-Präparate.

### • Molekulare Grundlagen hoher Faktor-VIII-Spiegel bei venöser Thromboembolie

Hohe Faktor VIII-Spiegel wurden in den letzten Jahren als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung venöser Thromboembolien erkannt. Das Risiko für ein erstmaliges thrombotisches Ereignis ist hierbei ähnlich hoch wie das Risiko infolge einer APC-Resistenz. Weiterhin haben Thrombosepatienten mit erhöhten Faktor-VIII-Spiegeln ein ebenso hohes Rezidivrisiko wie symptomatisch gewordene Faktor-V Leiden-

träger. In einigen Familien treten hohe Faktor-VIII-Spiegel gehäuft auf, so dass von einem hereditären Ursprung ausgegangen werden muss. Die molekularen Ursachen dieses Phänotyps sind bisher nicht bekannt und sind in ihrer Aufklärung erschwert durch vielfältige exogene Einflussfaktoren auf die Faktor VIII-Aktivität. So werden die Faktor VIII-Spiegel maßgeblich durch seine Akutphase-Eigenschaft, die Höhe des Von Willebrand-Faktor-Spiegels, die ABO-Blutgruppe und das Alter bestimmt. Ausgehend von einem von Herrn PD Dr. Schambeck über mehrere Jahre zusammengetragenen und detailliert charakterisierten Familienkollektiv mit hereditär erhöhten Faktor VIII-Spiegeln sollen mittels Segregationsanalyse, Positional Cloning und Yeast-Two-Hybrid-Technik die für diesen Phänotyp ursächlichen Gene identifiziert werden. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die genetischen Ursachen hoher Faktor VIII-Spiegel zu verstehen. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse sind bedeutsam für die Pathogenese von Thromboembolien aber auch für die Entwicklung neuer gentherapeutischer Behandlungsstrategien für Hämophilie A-Patienten.

### • Vitamin K Zyklus /Vitamin K-Epoxid- Reduktase

Kürzlich wurde von unserer Arbeitsgruppe die erste Komponente des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-(VKOR)-Komplexes enzymologisch und mole-

