

## 5 Zusammenfassung

CD36 ist ein Rezeptor, der von verschiedenen Zellen exprimiert wird. Dazu gehören Thrombozyten, Erythroblasten, Monozyten, Makrophagen, Adipozyten, verschiedene epitheliale Zellen, dendritische Zellen und Endothelzellen der Blutgefäße. CD36 spielt unterschiedliche Rollen beim Transport von Lipiden, der Immunregulation, Hämostase und Angiogenese. Außerdem ist es beteiligt an der Pathogenese der Malaria tropica, die durch das Protozoon *Plasmodium falciparum* verursacht wird, und an der Entstehung der Sichelzellerkrankung. Sichelzellerythrozyten oder mit *Plasmodium falciparum* infizierte Erythrozyten binden über CD36 an das Endothel der Blutgefäße. Auf diesem Weg kommt es zu schweren Störungen der Mikrozirkulation mit teilweise lebensbedrohlichen Folgen für den Erkrankten. Als Rezeptor auf dendritischen Zellen vermittelt CD36 immunsuppressive Eigenschaften der Malaria-Parasiten.

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden 24 Varianten im CD36-Gen nachgewiesen. 23 dieser Varianten sind zuvor nicht beschrieben worden. Zu den hier nachgewiesenen Varianten gehören drei nicht konservative Austausche einzelner Nukleotide, die zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz im CD36-Protein führen: E123K, T174A und I271T. Außerdem konnte eine Insertion von drei Basenpaaren nachgewiesen werden, die zu einer Insertion von Asparagin in die Aminosäurekette führte (N232-233ins). Die Variante E123K ist in einer putativen Bindungsdomäne für oxidiertes Lipoprotein geringer Dichte lokalisiert. Andere in dieser Studie nachgewiesene Varianten lagen außerhalb der für CD36 bekannten Bindungsdomänen. Zwölf Austausche einzelner Nukleotide (SNPs) konnten in nicht-translatierten Exons sowie in Introns nachgewiesen werden. Fünf weitere SNPs wurden in der Promotorregion des CD36-Gens nachgewiesen. Davon verändern -144G>T, -53G>T und -2A>G putative Bindungselemente für die Transkriptionsfaktoren „purine factor“ (PuF), „phorbol ester-responsive element“ AP-2 und „CCAAT/enhancer-binding protein“. Der Austausch von A>G an Position -50 im CD36 Promotor fügt eine neue Erkennungssequenz für PuF ein. Die Berechnung der Nukleotid Abweichungsrate ergab hohe Werte für alle Anteile des untersuchten CD36-Gens, was zu einem gewissen Anteil mit der Auswahl der Studienpopulation in Zusammenhang stehen kann. Die Untersuchung afrikanischer und kaukasischer Kontrollchromosomen zeigte, dass Varianten, die die Struktur des CD36-Moleküls beeinflussen, ausschließlich in der afrikanischen Population gefunden wurden. Das deutet darauf hin, dass in der untersuchten afrikanischen Population möglicherweise eine

Selektion solcher Varianten aufgrund besonderer Umweltbedingungen (wie beispielsweise Malaria) stattgefunden hat.

## 5.1 Summary

CD36 is a scavenger receptor expressed by platelets, monocytes, macrophages, different epithelial cells, dendritic cells and endothelial cells. It may be involved in a variety of functions in lipids transport, immune regulation, hemostasis and angiogenesis. CD36, in addition, is involved in the pathogenesis of sickle cell disease and *Plasmodium falciparum* malaria by acting as an endothelial-cell receptor for sickling or parasitized erythrocytes. Thereby CD36 mediates life-threatening microcirculatory disturbances. As a receptor on dendritic cells, it may also mediate immunosuppressive activities of malaria parasites.

Studying 12 selected individuals from a malaria-endemic area in West Africa, 24 variants of the CD36 gene were found, 21 of them novel ones. These included three single-nucleotide substitutions causing non-conservative amino acid exchanges E123K, T174A, and I271T as well as a three base pair (bp) insertion resulting in the addition of an asparagine residue (N232-233ins). The E123K variant was located within the putative ligand-binding domain for oxidized low density lipoprotein, while the other substitutions resided outside any of the binding sites for reaction partners mapped on CD36 so far. Twelve single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified in introns and in untranslated parts of the exons. Five additional SNPs were located in the promoter region whereby -144G>T, -53G>T, and -2A>G alter putative binding sites for the transcription factors purine factor (PuF), phorbol ester-responsive element AP-2 and CCAAT/enhancer-binding protein. A G>T exchange at position -50 appears to introduce a new recognition site for PuF. Calculations of nucleotide diversity revealed extraordinarily high numbers for all parts of the gene, which may, however, to some extent be due to the selection of individuals studied. All variants affecting the structure of the molecule were found exclusively among Africans. This may indicate that they have some functional relevance related to conditions in Africa, possibly malaria.