

## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Patientenkollektive auf Mutationen im PPAR- $\alpha$ -Gens untersucht. Die DNS von 44 Patienten mit Hyperlipidämie bzw. 72 Patienten mit Adipositas permagna wurde jeweils mittels der PCR amplifiziert und anschließend einer SSCP-Analyse unterzogen. Bei Verdacht auf eine Mutation wurde der betreffende DNS-Abschnitt sequenziert. Exon 2, 3, 5 und 8 wurden bei Raumtemperatur unter Zugabe von Glycerol bzw. im Kühlraum bei 4° ohne Zugabe von Glycerol analysiert. Zusätzlich wurde Exon 8 im Kühlraum bei 4°C mit Glycerol untersucht.

Für die Exons 3 und 8 konnten unter den durchgeführten Standardbedingungen einige Veränderungen innerhalb des spezifischen Bandenmusters erkannt werden. Die Sequenzierung zeigte keine Veränderung der molekularen Basensequenz, so daß die gefundenen Veränderungen Artefakte oder Verunreinigungen darstellen und folglich nicht als Mutation zu werten sind. Demzufolge kann eine Mutation nicht als Erklärung für veränderte Lipidwerte gegenüber den Wildtypen oder für ein Versagen einer Fibrattherapie herangezogen werden.

Bei der Analyse von Exon 2 ließ sich bei neun Proben eine zusätzliche Bande im Vergleich zu den Wildtypen nachweisen. Die anschließende Sequenzierung stellte einen Basenaustausch an Position 11 im Exon-Intron-Übergangsbereich dar, bei dem es zu einem Austausch eines Adenosin-Nukleotids in ein Guanosin-Nukleotid kam. Dieser Polymorphismus zeigte sich mit einer Häufigkeit von 13,2 %, was den in der Literatur beschriebenen Werten entspricht. Da die Veränderung in einer Intronsequenz liegt, hat sie folglich keinen Einfluß den Lipidstoffwechsel der Merkmalsträger.

Bei der Analyse von Exon 5 des PPAR  $\alpha$ -Gens ließ sich bei zehn Proben (15,6 %) eine zusätzliche Bande im Vergleich zu dem Bandenmuster der Wildtypen nachweisen. Die Sequenzierung der bei der Analyse auffälligen Proben ergab einen Basenaustausch. Der Basenaustausch findet an Position 1 eines Basentripplets statt, und führt zu einem Aminosäureaustausch von Leucin zu Valin. Es konnte gezeigt werden, dass dieser bekannte Polymorphismus L162V in Exon 5 des PPAR- $\alpha$  Gens bei Patienten mit Adipositas permagna mit der gleichen Häufigkeit auftritt wie bei Patienten mit HTG und einem gesunden Vergleichskollektiv früher von einer Arbeitsgruppe unseres Labors beschrieben. Die Untersuchung ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Wildtypen und Merkmalsträgern bezüglich ihrer Lipidwerte. Der Polymorphismus L162V scheint sich jedoch unter metabolischem Streß, wie ihn der Diabetes mellitus für den Körper darstellt, auf die Lipidwerte auszuwirken.