



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Prothrombin (Gerinnungsfaktor II-/F2)-20210G>A-Mutation**

Prothrombin ist das Proenzym der Serinprotease Thrombin, die Fibrinogen zu Fibrin umwandelt. Das Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 71.600 Dalton wird von der Leber synthetisiert und durch einen membrangebundenen Faktor Xa-/Faktor Va (Prothrombinase)-Komplex gespalten und aktiviert. Das Prothrombin-/F2-Gen ist 21 Kilobasen groß und auf Chromosom 11 lokalisiert. Es besteht aus 14 Protein-kodierenden Exons und 13 Introns sowie flankierenden 5'- und 3'-nichttranslatierten Regionen. An Position 20210 der 3'-nichttranslatierten Sequenz findet sich bei einem kleinen Teil der kaukasischen Bevölkerung eine Nukleotidsubstitution. Heterozygotie für den G→A-Austausch lässt sich bei 1,2-2,8 % der gesunden Kontrollen, bei etwa 5-8 % der Patienten mit einer venösen Thrombose und in ca. 16-19 % der Fälle mit einer familiären Thrombophilie nachweisen. Damit ist das F2-20210A-Allel der zweithäufigste, wenn auch moderate Risikofaktor für eine venöse Thrombose. Bei Afrikanern, Zentral- und Südasiaten, Australiern und Indianern Mittel- und Südamerikas ist diese Mutation dagegen, wie auch der Faktor V-Leiden, nicht vorhanden. Heterozygotie für das F2-20210A-Allel tritt häufig in Kombination mit einer Hetero- oder Homozygotie für die Faktor V-Leiden-Mutation auf. Die zusammengesetzten Heterozygoten sind häufiger von einer Thrombose betroffen und zum Zeitpunkt des thrombotischen Ereignisses im Durchschnitt jünger als Individuen mit einer alleinigen heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation. Auch scheinen die Thrombosen bei doppelt Betroffenen häufiger an ungewöhnlichen Stellen aufzutreten. Darüber hinaus haben diese Patienten ein wesentlich höheres Risiko, eine Rezidivthrombose zu erleiden. Ursache des im Mittel etwa dreifach höheren Thromboserisikos der heterozygoten Merkmalsträger ist ein signifikant höherer Plasma-Prothrombin-Spiegel. F2-20210-A/A-Homozygote sind ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben worden, von denen etwa ein Viertel asymptomatisch waren (Girolami et al. 2001. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 7: 122-125). Wie bei den Heterozygoten scheinen auch bei Homozygoten zumindest in einem Teil der Fälle zusätzliche Umweltfaktoren (Alter, Immobilisation, Operation, Schwangerschaft, Zeit nach der Geburt, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Malignome, myeloproliferative Erkrankungen, Polyzythämia vera) und/oder Gendefekte (Faktor V-Leiden, Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Defizienz) notwendig zu sein, um eine Thrombose auszulösen. Darüber hinaus haben heterozygote Merkmalsträger möglicherweise ein höheres Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, insbesondere, wenn gleichzeitig mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor (z. B. Rauchen) vorhanden ist. Auch das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls könnte erhöht zu sein. Andere Studien haben dagegen für 20210G/A-Heterozygote kein höheres zerebro- oder kardiovaskuläres Risiko nachweisen können. Eine Meta-Analyse des Einflusses der 20210G>A-Mutation auf Ereignisse in der arteriellen Strombahn (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) zeigte, dass das Risiko für alle arteriellen Ereignisse bei Heterozygoten im Mittel um den Faktor 1,32 (32 %) und in der Subgruppe der Patienten unter 55 Jahren im Mittel um den Faktor 1,66 (66 %) erhöht ist (Kim und Becker. 2003. Am. Heart J. 146: 948-957).

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** DNA wird aus einer EDTA-Blutprobe des Patienten isoliert. Anschließend wird das 3'-Ende des F2-Gens mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion amplifiziert und mit dem Restriktionsenzym Hind III verdaut. Im Falle einer G→A-Transition werden von dem Amplifikationsprodukt 40 Basenpaare abgespalten.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen