

Häufige Lp(a)-Genmutation reduziert Herzinfarkt-Risiko

Neue Einblicke in die genetische Regulation der Lipoprotein(a)-Konzentrationen

ForscherInnen an der Medizin Uni Innsbruck ist es gelungen, in einer schwer sequenzierbaren Region des LPA-Gens eine häufige Mutation zu entdecken, die alleine bereits zehn Prozent der Lp(a)-Konzentrationen erklärt und vor kardiovaskulären Erkrankungen schützt. Sie ist die Mutation mit dem wahrscheinlich größten Einfluss auf Lipoprotein(a) in der Bevölkerung.

Innsbruck, am 28.07.2021: Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist ein Bestandteil der Blutfette, hohe Konzentrationen davon werden fast ausschließlich durch ein einziges Gen namens LPA kontrolliert und zählen zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Kausalität dieses Zusammenhanges wurde erstmals in den 90er Jahren vom Innsbrucker Humangenetiker und Pionier der Lp(a)-Forschung, Gerd Utermann, nachgewiesen. Rund 20 Prozent der Bevölkerung weisen Lp(a)-Spiegel auf, die mit einem erhöhten Infarkt-Risiko einhergehen.

In einer neuen, soeben im renommierten Fachmagazin *Journal of the American College of Cardiology* veröffentlichten Forschungsarbeit konnte das Team des Instituts für Genetische Epidemiologie an der Medizin Uni Innsbruck unter der Leitung von Stefan Coassin und Florian Kronenberg nun eine Mutation im LPA Gen enttarnen, die durch einen sogenannten Splice^{*)}-Defekt zur Senkung der Lp(a)-Konzentration führt und damit vor Herzinfarkt und Schlaganfall schützt. Die neu entdeckte genetische Mutation, ein sogenannter SNP (engl. Single Nucleotide Polymorphism), konnte dank innovativer Technologien in einer schwer zugänglichen Genomregion identifiziert werden. Mit genetischen Daten von fast einer halben Million TeilnehmerInnen belegten die ForscherInnen zudem, dass die Lp(a)-senkende Mutation das kardiovaskuläre Risiko in der Bevölkerung maßgeblich mitbestimmt und in der Tat bei knapp 40 Prozent der Bevölkerung vorkommt. Bisher war die Mutation aufgrund ihrer schwer zugänglichen Lage übersehen worden.

Fundstück mit starkem Einfluss auf Lp(a) Spiegel

„LPA ist eine typische ‚dark region‘ in der Genomforschung, umso mehr freuen wir uns über die erfolgreiche Spurensuche“, sagt Molekulargenetiker Stefan Coassin und meint damit, dass sich 60 bis 70 Prozent des Gens in einem Abschnitt – genannt KIV-2 Repeat – befinden, der in einer Person einmal und in einer anderen Person bis zu 40 Mal vorhanden sein kann. Solche, in ihrer Kopienanzahl variablen Sequenzen sind mit herkömmlichen Methoden nur schwer bis gar nicht im großen Maßstab untersuchbar. Auch 20 Jahre nach der ersten Genom-Sequenzierung bleiben also noch immer viele weiße Flecken auf der genetischen Landkarte. „Das Spannende dabei ist, dass Lp(a)-Werte zwischen Personen trotz gleicher Kopienanzahl um mehr als das 200-fache schwanken können. Wir wissen, dass dies größtenteils genetisch durch das LPA-Gen bedingt ist, kennen aber die genauen Ursachen dafür nicht“, erklärt Stefan Coassin, der die Arbeitsgruppe für komplexe Genomregionen am Institut für Genetische Epidemiologie leitet.

Die neue, auf „KIV-2 4733 G>A“ getaufte genetische Variante wurde mittels angepasster Hochdurchsatz-Technologie typisiert und analysiert. „Wir stellten fest, dass die Variante für sich schon rund zehn Prozent der Lp(a)-Varianz in der Bevölkerung erklärt, was für einen einzelnen SNP ein wirklich beträchtlicher Wert ist“, so die Doktorandin Johanna Schachtl-Rieß, die für die Datenanalyse federführend zuständig war. Mit der Adaptierung diverser Sequenzierungs- und

Genotypisierungsansätze konnte das Team der Genetischen Epidemiologie vor wenigen Jahren erstmals die Untersuchung von Mutationen in der KIV-2 Region in großen Populationen ermöglichen, sodass bereits 2017 eine Mutation in dieser Region gefunden werden konnte, die eine Senkung des Lp(a)-Spiegels bewirkt.

Wichtiger Schritt zur Risikominimierung

Die WissenschaftlerInnen um Kronenberg und Coassin standen schließlich vor der Herausforderung, den Lp(a)-senkenden Effekt auch für die Wirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und damit dessen klinische Relevanz belegen zu können. Große Studien mit zehntausenden Menschen sind dafür eine Voraussetzung. In diesem Fall wurde die zuerst in 5.000 Proben der GCKD (German Chronic Kidney Disease) Studie identifizierte neue Variante schließlich auch in den genetischen Daten der UK Biobank - mit über 460.000 TeilnehmerInnen eine der größten genetisch-epidemiologischen Studien der Welt - untersucht. Die Analysen ergaben, dass die durch diese Mutation bedingte, insgesamt doch noch recht moderate Lp(a)-Senkung um etwa 14 mg/dL bereits ausreicht, um das kardiovaskuläre Risiko um neun Prozent herabzusetzen. Dies untermauert den starken Einfluss von Lp(a) auf das Risiko für Herz- Kreislauferkrankungen.

Spezifische Medikamente, die das Blutfett Lp(a) senken, werden derzeit bereits in Phase III-Studien getestet, das ideale Ausmaß der Lp(a)-Senkung wird allerdings noch immer kontrovers diskutiert. „Unsere Ergebnisse sind ein weiterer wichtiger Schritt auf dem Weg zur zielgerichteten Risikominimierung“, betont Kronenberg die klinisch-therapeutische Relevanz der Ergebnisse.

*¹ Unter Splicing (Spleißen: miteinander verbinden, zusammenkleben) wird ein wichtiger Schritt der Weiterverarbeitung der Ribonukleinsäure (RNA) verstanden.

Steckbriefe

Florian Kronenberg studierte in Innsbruck Medizin und absolvierte die Ausbildung zum Facharzt für Medizinische Genetik. Nach Forschungsaufenthalten in den USA und Deutschland wurde er 2004 als erster Professor für Genetische Epidemiologie in Österreich an die Medizinische Universität Innsbruck berufen. Neben Studien zu Lipoprotein(a) liegt sein Forschungsfokus auf der Genetik komplexer Erkrankungen wie Arteriosklerose, Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus.

Stefan Coassin studierte in Innsbruck Biologie und promovierte in Genetik und Genomik an der Medizinischen Universität Innsbruck. Nach beruflicher Tätigkeit in der Pharmaindustrie baute er am Institut für Genetische Epidemiologie das Arbeitsfeld „Analyse komplexer Genomregionen“ auf. Seine Schwerpunkte liegen in der molekularen Genetik von Lipoprotein(a), Techniken zur Analyse komplexer Genomregionen und Nanoporen-Sequenzierung.

Forschungsarbeit:

Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2021 Aug, 78 (5) 437-449

<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.05.037>