

Dorte W. Damgaard:

The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia

Ph.d.-afhandlingen udgår fra Medicinsk-Kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade, og er baseret på tre delstudier.

Formålet med studie 1 var at identificere nye genetiske årsager til Familiær Hyperkolesterolæmi (FH). Det var muligt at udelukke generne for LDL-receptoren og apoB, samt tre andre FH-associerede gener som årsag til FH hos 20 familier, men det var ikke muligt at identificere nye gener associeret til FH. Resultatet af undersøgelsen er imidlertid foreneligt med betydelig større genetisk heterogenitet ved FH end oprindeligt antaget.

I studie 2 undersøgte sammenhængen mellem tre sæt af internationale beskrevne kriterier for klinisk diagnose af FH og resultatet af molekylærgenetisk undersøgelse af generne for henholdsvis LDL-receptoren og apoB. For at identificere flest mulige mutationsbærere må patienter, der kun opfylder det svage kriterium »mulig FH«, også DNA testes. Som konsekvens heraf er mutationdetektionsraten kun på 30%. Samtidig fandtes der kun en mutation hos ca. 60% af de patienter, der opfyldte det strengeste kliniske kriterium »sikker FH«.

Formålet med studie 3 var at teste to kvantitative PCR-metoder med henblik på at identificere større strukturelle mutationer i LDL-receptor-genet. MLPA-metoden viste sig både at være valid og effektiv til screening af en større gruppe af patienter og førte til identifikation af fem forskellige delektioner hos fem patienter.

DNA-undersøgelse bidrager med vigtig information om baggrunden for det kliniske spektrum af FH, men FH har vist sig at være både genetisk heterogen og fænotypisk meget variabel. Der er derfor af både kliniske og teoretiske årsager god grund til at overveje, om ikke FH, som oprindeligt, burde defineres klinisk frem for molekylær genetisk.

Forf.s adresse: Engskovgård 48, 8541 Skødstrup.

E-mail: dorte.damgaard@dadlnet.dk

Forsvaret fandt sted den 18. marts 2005.

Bedømmere: *Annebirthe Bo Hansen*, *Eric Sijbrands*, Holland, og *Steen Kølvraa*.

Vejledere: *Ole Færgeman*, cand.scient. *Lillian Gryesten Jensen* og *Jesper Møller Jensen*.