



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**Zusammenhang zwischen Fibronektin-Isoformen und Leberfibrose
bei Patienten mit chronischer Hepatitis C**

Autor: Inaam Keimer
Institut / Klinik: II. Med. Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. M. V. Singer

Hepatische Sternzellen sind hauptverantwortlich für die Bildung einer fibrotischen Matrix bei Lebererkrankungen. Sie produzieren Fibronektin-Isoformen, wenn sie stimuliert werden. Die Fibronektin-Isoformen beinhalten eine oder mehrere der folgenden Domänen: die EDA-Domäne, die EDB-Domäne und die sogenannte variable Region, die in verschiedenen Größen und im glykosilierten oder unglykosilierten Zustand vorhanden sein kann. Eine Glykosilierung in der variablen Region an der Aminosäure #32 definiert die onkofötale Isoform (oFN). Die EDA-, die EDB- und die oFN-beinhaltende Isoform können in der Blutbahn von Patienten mit chronischen cholestatischen Lebererkrankungen nachgewiesen werden. Es stellte sich daher die Frage, ob die Blutwerte der Fibronektin-Isoformen einen Zusammenhang zur histologisch nachweisbaren Fibrose bei Patienten mit chronischer Hepatitis C aufweisen.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden 50 Patienten mit chronischer Hepatitis C, die einer Leberbiopsie unterzogen worden waren, sowie 50 hinsichtlich Geschlecht, Alter und Körpermasseindex (BMI) vergleichbare Kontrollen untersucht. Die zirkulierenden Werte der Isoformen waren bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht (oFN: $2,45 \pm 0,17$ vs. $1,76 \pm 0,16$, $P < 0,005$; EDA: $1,05 \pm 0,06$ vs. $0,86 \pm 0,06$, $P < 0,05$; EDB: $14,55 \pm 0,74$ vs. $9,31 \pm 0,58$, $P < 0,001$), obwohl der Gesamtfibronektin-Wert bei den Patienten niedriger war ($198,9 \pm 3,5$ vs. $343,6 \pm 14,5$, $P < 0,001$). Korrelationen zwischen den Isoformen und der Fibrose fanden sich für oFN ($r = 0,46$, $P < 0,005$) und EDA ($r = 0,51$, $P < 0,001$). Weiterhin war eine Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen beider Isoformen im obersten Viertel der Werte mit einer signifikanten Fibrose (Stadien F2, F3 und F4) bei einer Spezifität von $>99\%$ assoziiert. Werte im untersten Drittel hingegen schlossen eine signifikante Fibrose mit einer Spezifität von 94% aus. Folglich werden 30% der Patienten durch diesen Test korrekt klassifiziert. Die restlichen 70% bedürfen allerdings weiterhin einer Biopsie zur Fibrosebestimmung. Zusammengefasst können zirkulierende Werte von Fibronektin-Isoformen, die von den Sternzellen der Leber produziert werden, als Marker für die Fibrose angewandt werden.