



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Molekularbiologische Untersuchung eines Polymorphismus des
Carcinoembryonalen Antigens bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen und der Interstitiellen Zystitis**

Autor: Alexandra Thoenes
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

In der vorliegenden Arbeit wurden experimentelle molekularbiologische Untersuchungen zur Assoziation eines neuen Polymorphismus des Gens des humanen Carcinoembryonalen Antigens (CEA) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Interstitiellen Zystitis durchgeführt. Die beschriebenen Erkrankungen werden unter dem in der neueren Literatur verwendeten Begriff „barrier diseases“ zusammengefasst.

Dieses Antigen kommt als normales Differenzierungsantigen in der Glykokalix der Darmmukosa vor, wird aber auch bei Inflammation im Urothel exprimiert und ist dort ein wichtiger Teil der Epithelgrenzschicht. Bei der Untersuchung von Kolontumoren wurde erstmals eine genetische CEA-Variante entdeckt (CEAvar), deren Aminosäuresequenz in der N-terminalen Domäne des CEA für eine zusätzliche Glykosylierungsstelle kodiert.

Diese Dissertation stellt die erste Assoziationsstudie einer genetischen CEA-Variante zu Krankheitsentitäten dar. Die zu Grunde liegende Funktionshypothese besagt, dass die Anwesenheit der CEAvar-Sequenz in der N-terminalen Adhäsionsdomäne die homophile und heterophile Interaktion der CEACAM-Proteine in der Glykokalix stört und so über einen Defekt der Grenzschicht den Anlagetrag für chronische Entzündungserkrankungen prädisponiert. DNA wurde aus insgesamt 438 Blut- und Gewebeproben isoliert. Die Genotypisierungen wurden durch Amplifikation der Zielregion mit Hilfe der PCR und Schmelzkurvenanalyse auf dem LightCycler durchgeführt. Der exakte Test nach Fisher diente als Werkzeug der statistischen Auswertung. Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) (n=151) gegenüber allen anderen Kohorten (Kontrollkollektiv, Morbus Crohn (MC), Interstitielle Zystitis (IC), unspezifisch entzündliche Colitis (UED)) signifikant häufiger ($p=0,027$) Träger des CEAvar- Allels sind. Die differentialdiagnostisch in Betracht kommende UED (n=51) war nicht mit CEAvar assoziiert. Morbus Crohn (n=81) ist nicht mit CEAvar assoziiert und unterscheidet sich hierin signifikant ($p=0,046$) von UC-Patienten. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv bestand keine Assoziation zwischen CEAvar und IC (n=58).

Zusammenfassend wurde an einer größeren Kohorte gezeigt, dass das variante CEA-Allel CEAvar mit der Colitis ulcerosa, nicht aber mit Morbus Crohn assoziiert ist. CEAvar stellt für die untersuchten Erkrankungen keine gemeinsame Komponente dar. Hieraus ergibt sich möglicherweise auch ein differentialdiagnostisches Kriterium. Die vorliegende Arbeit trägt damit einen neuen Befund zur Pathophysiologie der Colitis ulcerosa bei, wobei weitere Arbeiten den Pathomechanismus der CEAvar-Domäne charakterisieren müssen. Dies kann durch rekombinant hergestellte Domänen erfolgen und wäre eine logische Folgearbeit. Solche Erkenntnisse werden benötigt, um Krankheitsverläufe besser einschätzen und individuellere Therapien anbieten zu können.