

Susanne Teresa Hagist
Dr. med.

Identifizierung von Eisen- und sauerstoffspeziesabhängigen Genen bei HCV- und Hämochromatosepatienten mittels Whole Genome Array

Geboren am 22.12.1980 in Freiburg im Breisgau
3. Staatsexamen am 22.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Mueller

In dieser Studie wurden die Möglichkeiten eines Whole-Genome-Array-Chips in der Analyse von Leberbiopsieproben untersucht. Besonderes Augenmerk richteten wir dabei auf Aussagen über die Reproduzierbarkeit von Ergebnissen des WGM einerseits, andererseits benutzen wir diesen Versuchsaufbau um Gewebe von Patienten mit Hepatitis C und Hämochromatose zu analysieren, um neue bisher unentdeckte Gene im Zusammenhang mit diesen Krankheitsbildern aufzuspüren. Die Microarray-Daten, des mit 32231 Spots bestückten Chips wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Erkrankung des Patienten analysiert und auf signifikant regulierte Gene untersucht. Zusätzlich führten wir noch Zelllinienversuche durch, welche Eisenüberfluss- und Eisenmangelsituationen bzw. oxidativem Stress ausgesetzt wurden.

Zur qualitativen Überprüfung des Chips nutzten wir die vorhandene Genredundanz und die Zelllinienversuche, da diese aufgrund ihrer biologischen Gleichheit nur technischen Fehlerquellen unterworfen waren. Insgesamt stellten wir fest, dass der WGM in der Lage war, mit den von uns etablierten Filterkriterien 20% der regulierten Gene richtig abzubilden. Dieses mag vor allem an technischen Mängel liegen, welche es in der Zukunft zu beheben gilt, andererseits stellte sich auch bei der Untersuchung der Patientenzellen heraus, dass die Biovariabilität zwischen Patienten gleicher Erkrankung und Klinik ebenfalls eine Rolle spielen mag.

Auffällig veränderte Gene bei den Patientenproben im Bezug auf den Eisenstoffwechsel wurden mittels RT-PCR nochmals überprüft. Hierbei konnten einige interessante Gene aufgezeigt werden, welche den Zusammenhang von Hämochromatose und Hepatitis C mit spezifischen Stoffwechselwegen illustrieren.

So konnte eine signifikante Regulation des Proteins ISG20 bei der chronischen Hepatitis C gezeigt werden. Dieses Enzym wurde bisher nur im Zusammenhang mit viraler Abwehr im Rahmen verschiedener Virusinfektionen beschrieben.

Auch EIF2C4 wurde bislang nur im Zusammenhang mit juvenilem Diabetes erwähnt und weist auf einen interessanten Zusammenhang mit dem fehlregulierten Eisenstoffwechsel bei der Hämochromatose hin.

So konnten wir mit dieser Arbeit die Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes des Whole Genome Array aufzeigen und gleichzeitig einige interessante Zusammenhänge neuer Gene mit der Hämochromatose und der Hepatitis C aufdecken.