



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

Funktionelle Unterschiede in der Reaktion auf Vitamin D und A in ANCA-positiven Vaskulitispatienten korrelieren nicht mit dem Genotyp des RXR β Polymorphismus

Autor: Anthea Peters
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

2004 wurde ein Marker in der Nähe des RXR β Gens gefunden, der mit der Wegenerschen Granulomatose (WG) assoziiert ist. RXR β ist ein Hormonrezeptor der u.a. mit dem Vitamin D Rezeptor (VDR) Heterodimere bildet und dadurch die Bindung des VDR an die DNA sowie die Transkription des jeweils regulierten Gens verstärkt.

Zusätzlich zu den bekannten Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel, wirkt Vitamin D auch immunmodulatorisch: So hemmt Vitamin D beispielsweise die Freisetzung von Tumor necrose factor alpha (TNF α). In der Pathogenese der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) spielt TNF α eine wichtige Rolle beim sog. Priming, der Hochregulation von PR3 und MPO auf der Neutrophilenoberfläche. ANCA binden an diese Antigene und lösen so einen oxidativen Burst und eine Neutrophilenaktivierung aus, die zur Gewebeschädigung und Vaskulitis führt. Eine Verminderung der Vitamin D Aktivität durch ein verändertes RXR β Gen könnte somit eine Rolle bei der Pathogenese der WG spielen. Ein weiterer Hinweis auf eine Rolle von Vitamin D gibt die regionale und saisonale Häufung der WG mit einem Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas und einer erhöhten Prävalenz in den Wintermonaten.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 51 Patienten mit AAV und 67 Kontrollen untersucht, ob die beschriebene genetische Assoziation des SNP auf Chromosom 6p21.3 mit der WG auch in unserem Patientenkollektiv besteht. Mittels Fragmentlängenanalyse wurde die Länge eines GA Dinukleotid-Repeats in der Markerregion für den RXR β Rezeptor untersucht. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Interessanterweise bestand dabei zwischen den WG- und MPA-Patienten kein Unterschied. Die vorliegende Studie unterstreicht somit die Assoziation des RXR β -Markers mit der WG und impliziert die gleiche Assoziation auch für die MPA.

Zusätzlich sollte überprüft werden, wie sich die LPS-stimulierte TNF α - und IL10-Produktion in Vollblut nach Zugabe der Vitamine D, all-trans-Retinolsäure (ATRA) und 9-cis Retinolsäure (9cRA) verändert und ob es hier einen Unterschied zwischen AAV-Patienten und Kontrollen gibt. In beiden Gruppen kam zu einem Abfall der TNF α -Produktion nach Zugabe von Vitamin D3, 9cRA und ATRA. Die Reaktion auf IL10 war unterschiedlich in den Gruppen: während bei Patienten die IL10-Produktion nur durch Vitamin D3 und ATRA gehemmt wurde, waren bei der Kontrollgruppe alle drei Zusätze effektiv in der Hemmung der IL10-Produktion. Die TNF α -Produktion bei Patienten war in allen Ansätzen niedriger als die der Kontrollgruppe. Dies spiegelt wahrscheinlich den Effekt der immunsuppressiven Therapie wieder. Auch die prozentuale Hemmbarkeit der TNF α -Produktion durch Vitamin D und A war in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Da in der Patientengruppe trotz einer Vitamin D-Substitution bei 60% der Vitamin D Spiegel niedriger als in der Kontrollgruppe war, könnte Vitamin D in der Behandlung der AAV möglicherweise unterstützend in das pathogenetische Geschehen eingreifen und somit die Vitamin D Gabe eine therapeutische Relevanz besitzen. Der ohnehin niedrige Vitamin D Spiegel der Patientengruppe macht damit das Vitamin D zu einem sicheren und vielversprechenden Medikament, dessen ausreichende Dosierung durch Serumspiegel kontrolliert werden sollte.