



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

Genotyp des RXR β Polymorphismus bei Patienten mit ANCA-assoziierter Vaskulitis und funktionelle Unterschiede in der Reaktion auf Vitamin D und A

Autor: Birgit Maria Buhl
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

ANCA-assozierte Vaskulitiden (AAV) sind gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Entzündung kleiner bis mittelgroßer Gefäße in Verbindung mit Autoantikörpern. Wie es zur Entstehung einer AAV kommt ist noch nicht bis ins Detail geklärt. 2006 wurde ein Polymorphismus im Exon 7 (rs6531) des RXR β -Gens (Szyld et al., 2006) entdeckt, der mit der WG assoziiert ist. Der RXR β ist ein Hormonrezeptor, der unter anderem mit dem Vitamin D Rezeptor (VDR) Heterodimere formt. Vorstellbar wäre deshalb, dass aufgrund einer Mutation der VDR-RXR Komplex Vitamin D seine immunmodulatorischen Funktionen nicht mehr voll ausüben kann. Die Suppression der TNF α -Produktion durch Vitamin D3 würde wegfallen was zu einem TNF α -Anstieg bei den Trägern des Polymorphismus im RXR β -Gen führen würde. Wie bereits dargestellt, ist TNF α als Stimulus für das Entstehen einer AAV essentiell. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Träger eines solchen Polymorphismus ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für AAV aufweisen könnten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob der Polymorphismus, Einfluss auf das Ansprechen auf die antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D und Vitamin A hat. Deshalb wurde bei 51 Patienten und 67 Kontrollen untersucht, ob eine genetische Assoziation zwischen dem SNP auf Chromosom 6p21.3 mit der AAV besteht. Interessanterweise bestand zwischen den WG- und MPA-Patienten ein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung. Zudem wurden die möglichen funktionellen Konsequenzen dieser genetischen Assoziation untersucht. Dabei sollte überprüft werden, wie sich die LPS-stimulierte TNF α - und IL10-Produktion im Vollblut nach Zugabe der Vitamine D, ATRA und 9cRA verändert und ob es hier einen Unterschied zwischen AAV-Patienten und Kontrollen gibt. Zuletzt wurde untersucht, ob der Genotyp des SNP auf Exon 7 funktionell mit der Fähigkeit verknüpft ist, die TNF α – oder IL10- Produktion durch 1,25-(OH) $_2$ D3, 9c-RA oder ATRA zu hemmen. Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp des SNP in Exon 7 (rs6531) des RXR β Gens und der relativen Hemmbarkeit der IL-10 Produktion durch Vitamin D und ATRA. Während Individuen die homozygot für das Allel C waren eine starke Hemmung aufweisen ist diese Hemmung bei Menschen mit dem Genotyp TT signifikant niedriger. Die vorliegende Studie unterstreicht die Bedeutung der antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D in der Pathogenese der AAV.