

Bastian Czogalla  
Dr. med.

## **Genetische Aspekte des Immun- und Redoxsystems in der Ätiologie des Reizdarmsyndroms**

Fach/Einrichtung: Humangenetik  
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Beate Niesler

Das RDS ist eine funktionelle, gastrointestinale Erkrankung mit komplex multifaktorieller Genese. Trotz intensiver interdisziplinärer Forschung ist es bisher nicht gelungen, dessen molekularbiologische Grundlage schlüssig aufzudecken. Allerdings konnten zahlreiche Studien eine genetische Prädisposition für das RDS aufzeigen. Bei fehlenden kausalen Therapieansätzen ist die symptomatische Behandlung zumeist frustrierend. Mit einer Prävalenz von 15-20% in Industrieländern stellt das RDS zudem eine bedeutende ökonomische Belastung des Gesundheitswesens dar. Die vorliegende Arbeit untersuchte genetische Aspekte des Immun- und Redoxsystems in der Ätiologie des RDS's sowie mögliche kausale Zusammenhänge von pathophysiologischer Relevanz. Die genetische Untersuchung des Immunsystems umfasste eine Replikationsanalyse von 16 Cytokin-/Cytokinrezeptor-SNPs, welche zuvor in anderen Studien eine Assoziation mit dem RDS zeigten. In beiden analysierten Fall-Kontroll Kollektiven konnte keine Assoziation der SNPs mit dem RDS oder einem RDS-Subtypen gefunden werden. Um eine dem heutigen Wissenstand entsprechende, fundierte Einschätzung der untersuchten SNPs abzugeben, wurde mit den ermittelten Primärdaten und Genotypisierungsergebnissen veröffentlichter Studien eine Meta-Analyse durchgeführt. Diese konnte unter den untersuchten SNPs eine moderate Assoziation des RDS mit der Variante rs4263839 (G) im Gen TNFSF15 (OR=1,19; 95%-KI [1,08; 1,31]; p=0,008) aufzeigen. Beim Vergleich der ORs zwischen den RDS-Subtypen fiel auf, dass der assoziierte Effekt bei RDS-C (OR=1,24; 95%-KI [1,08; 1,42]) ausgeprägter war als bei RDS-D (OR=1,10; 95%-KI [0,97; 1,24]). Die funktionelle Bedeutung dieser Variante auf die Expression des kodierten Proteins TL1A ist weiterhin nicht eindeutig geklärt und sollte daher im Fokus der gegenwärtigen und zukünftigen RDS-Forschung stehen. Die statistische und kasuistische Interpretation der Meta-Analyse konnte die Bedeutung einer besseren Definition des RDS einschließlich einer umfassenden Phänotypisierung sowie einer adäquaten Größe und Repräsentativität der Fall-Kontroll Kollektive herausarbeiten.

Erstmals wurden RDS-Patienten auf prädisponierende genetische Varianten des Redoxsystems untersucht. Der für biologisch oxidative Prozesse entscheidende Transkriptionsfaktor NFE2L2 stand im Mittelpunkt dieser Untersuchungen. Es erfolgte die Selektion und Genotypisierung von putativ krankheitsrelevanten SNPs in den möglichen Zielgenen BDKRB2, EPHX1, IGF1, PLA2G7, SERPINE1, STAT3 und UGT1A6 des Transkriptionsfaktors NFE2L2. Eine Assoziation wurde im Fall-Kontroll Kollektiv USA-HD für die Variante rs1421379 (G) im Gen PLA2G7 (OR=1,87; 95%-KI [1,21; 2,90]; p=0,04) und in der Gesamtanalyse für die Variante rs4796793 (G) im Gen STAT3 (OR=1,45; 95%-KI [1,16; 1,82]; p=0,03) gefunden. In einem zuvor etablierten oxidativen Zellstress-Test konnte die signifikante Expressionsabhängigkeit der putativen Zielgene EPHX1, PLA2G7, STAT3 und UGT1A6 von NFE2L2 gezeigt werden. Die Validierung dieser Ergebnisse durch siRNA Gen-Knockdown Untersuchungen lieferte signifikante, zum Teil allerdings ambivalente Ergebnisse. Die durchgeführten EMSAs konnten aufgrund eines methodisch-technischen Fehlers keine verwertbaren Ergebnisse beisteuern. Der klonierte Expressionsvektor pcDNA3/NFE2L2 kann für weiterführende funktionelle Untersuchungen zur Beurteilung des Einflusses von NFE2L2 auf die putativen Zielgene verwendet werden.

Die in dieser Arbeit mit dem RDS statistisch assoziierten gefundenen SNPs rs4263839 (TNFSF15), rs1421379 (PLA2G7) und rs4796793 (STAT3) befinden sich in Genen, die mit der Proliferation und Differenzierung von TH17-Zellen in Verbindung zu bringen sind. Auf dieser Grundlage wurde ein hypothetisches Model einer fehlgesteuerten TH17-Zellantwort in der Pathogenese des RDS's konstatiert. Ob der in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehende Transkriptionsfaktor NFE2L2 eine direkte Bedeutung in diesem Pathomechanismus besitzt, konnte nicht abschließend geklärt werden und muss in zukünftigen Untersuchungen ergründet werden. Abschließend stellt sich die komplexe Frage, ob oxidativer Stress durch genetische Prädisposition zu einer fehlgesteuerten TH17-Zellantwort zur Pathogenese des RDS's beiträgt. Hierzu ist ein erster Brückenschlag im Zusammenspiel von Immun- und Redoxsystem im Rahmen dieser Arbeit gelungen.