

Jiyang Yu
Dr. med.

MicroRNA-Profil in immunsupprimierten Patienten mit einer erhöhten Epstein-Barr Viruslast

Fach/Einrichtung: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Henri-Jacques Delecluse

Da bekannt ist, dass nach erfolgter Transplantation eines soliden Organs oder von Stammzellen die betroffenen Patienten aufgrund ihrer Immunsuppression oftmals eine Reaktivierung des EBV, welche eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung aufweist, erfahren und dadurch eine EBV-assoziierte PTLD entwickeln können, ist es von großer Wichtigkeit einen geeigneten Marker für diese Erkrankung zu finden, um eine frühzeitige Therapie beginnen zu können und damit die Überlebenschancen des Patienten zu verbessern (Reddy *et al.*, 2011; Rickinson, 2014). Große Hoffnungen werden dabei auf die microRNAs des EBV gesetzt, die beispielsweise bereits als Marker für NPC vorgeschlagen wurden (Chan *et al.*, 2012; Gourzones *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2015). Daher sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit die BHRF1-Cluster microRNAs sowie eine Auswahl an BART microRNAs hinsichtlich ihrer Eignung als potentielle Biomarker für PTLD untersucht werden.

Insgesamt konnten durch den Vergleich von Zelllinien aus immunsupprimierten Patienten mit erhöhter Epstein-Barr Viruslast und Patienten mit einer infektiösen Mononukleose signifikante Unterschiede bezüglich des viralen microRNA-Profiles zwischen diesen beiden Patientengruppen identifiziert werden: Die EBVL-Zelllinien exprimieren insbesondere ebv-miR-BHRF1-3 aber auch ebv-miR-BHRF1-1 signifikant stärker als die IM-Zelllinien. Auch innerhalb der EBVL-Zelllinien ist ebv-miR-BHRF1-3 signifikant stärker exprimiert als die anderen microRNAs.

Die Charakterisierung des Wachstumsverhaltens von EBVL- und IM-Zelllinien zeigte weitere Unterschiede beider Zelllinienarten auf, so wachsen IM-Zelllinien deutlich langsamer als EBVL-Zelllinien. Bringt man diese Beobachtung in Zusammenhang mit der microRNA Expression des BHRF1-Clusters, so zeigen Zelllinien mit niedrigerer BHRF1-Cluster Expression ein schlechteres Wachstum.

Die Vermessung ausgewählter microRNAs der BART 1 und 2 Cluster zeigte eine große Schwankungsbreite der Expression zwischen den einzelnen Zelllinien, aber auch der einzelnen microRNAs innerhalb der selben Zelllinie. Damit sind keine signifikanten Expressionsunterschiede zwischen EBVL- und IM-Zelllinien gefunden worden, dennoch zeigt sich ein Trend innerhalb der EBVL-Zelllinien ebv-miR-BART17-5p schwächer zu exprimieren als IM-Zelllinien.

Im Serum und Plasma von Patienten mit Immunsuppression nach Transplantation einer Niere oder Stammzellen und Patienten mit dem Krankheitsbild einer IM wurden die microRNAs des BHRF1-Clusters vermessen, darüber hinaus ebv-miR-BART7. Diese Messungen zeigten, dass BHRF1 und BART microRNAs im Plasma und Serum dieser Patienten messbar ist. ebv-miR-BHRF1-1 konnte in den meisten Proben mit der höchsten Kopienanzahl bestimmt werden. Darüber hinaus konnte durch den direkten Vergleich der Messungen im Serum und Plasma gezeigt werden, dass nur im Serum auch ebv-miR-BHRF1-2 und -3 messbar sind, -1 im Plasma deutlich geringer exprimiert wird. Ein Zusammenhang mit der Höhe der EBVL, gemessen im Vollblut, konnte nicht hergestellt werden.

Eine Aussage bezüglich des Krankheitsverlaufes oder der Prognose der Entwicklung einer PTLD konnte innerhalb des Studienzeitraums nicht hergestellt werden, in einigen Jahren könnte dies jedoch möglich sein. BHRF1 und BART microRNAs werden dann als Biomarker evaluiert werden können.