

Nadia Kabbani

Der PNPLA3-Genpolymorphismus rs738409 bei Morbus Wilson Patienten

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Karl Heinz Weiss

Morbus Wilson ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, welche durch eine Mutation im ATP7B Gen verursacht wird. Es kommt zu einem gestörten Ablauf des Kupfermetabolismus, welcher mit einer hepatolentikulären Degeneration assoziiert ist. Unbehandelt führt die Erkrankung unweigerlich zu schweren Behinderungen und zum Tod. Aufgrund der Seltenheit und der unspezifischen Symptomatik kann die Diagnose schwierig sein. Wird sie jedoch frühzeitig gestellt, kann eine wirksame Behandlung durchgeführt werden. Die Manifestation bei Morbus Wilson hat eine sehr große Spannbreite. Hauptsächlich treten jedoch hepatische und neurologische Symptome auf. Bei den meisten Patienten lässt sich eine Leberschädigung in variablem Ausmaß finden. Die Variabilität reicht von einer asymptomatischen Hepatomegalie oder einer sonografisch darstellbaren Steatose über eine Zirrhose in jungen Jahren bis hin zum fulminanten Leberversagen.

Das PNPLA3 Gen, welches sich auf Chromosom 22 befindet, kodiert für ein Enzym, das den Lipidstoffwechsel in Leber- und Fettgewebe reguliert. Beim Vorliegen des rs738409 Polymorphismus im PNPLA3 Gen besteht eine erhöhte Suszeptibilität für die Entwicklung einer NASH, einer ASH, einer Leberfibrose oder Leberzirrhose, sowie für einen HCC auf dem Boden einer NASH oder ASH.

Zielsetzung dieser Studie war es, den Einfluss des Polymorphismus rs738409 des PNPLA3 Gens auf Morbus Wilson zu untersuchen, um auf eine mögliche Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu schließen. Eine genetische Aufklärung der Erkrankung könnte neue Therapiewege eröffnen und somit zu einem optimierten Krankheitsmanagement führen. Dazu wurden 184 Patienten in die Studie einbezogen. Alle Patienten hatten eine gesicherte Diagnose des Morbus Wilson und wurden auf den Genstatus des PNPLA3 getestet. Insgesamt konnte bei 82 Patienten eine Mutation nachgewiesen werden, wobei diese bei zehn homozygot und bei 72 Patienten heterozygot vorlag. Die Wildtypform im PNPLA3 Gen wurde bei 102 Patienten nachgewiesen. Es wurde auf signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, in laborchemischen Untersuchungen und Manifestationsformen, vor allem einer Steatose der Leber untersucht.

Ebenso wurde das Risikoprofil des rs738409 Polymorphismus des PNPLA3 Gens auf die Sterblichkeit oder eine Lebertransplantation überprüft. 73

Schlussfolgernd zeigte diese Arbeit, dass der rs738409 Polymorphismus des PNPLA3 Gens keinen signifikanten Einfluss auf die Manifestationsform oder das Auftreten einer Lebersteatose hat. Gleichmaßen konnte kein Einfluss auf das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder auf charakterisierende Veränderungen in laborchemischen Untersuchungen gefunden werden. Ebenso zeigte sich kein modifizierender Charakter des PNPLA3 Gens hinsichtlich der Sterblichkeit der Patienten. Abschließend hat die rs738409 PNPLA3 Variante keinen Einfluss auf das klinische Bild und den Krankheitsverlauf des Morbus Wilson. Jedoch könnte es eine Rolle spielen in der Vorhersage des Steatosegrades zum Erstdiagnosezeitpunkt. Um den Kenntnisstand über die Rolle des PNPLA3 Gens als modifizierende Variable bei der Erkrankung Morbus Wilson auszubauen, sind weitere Untersuchungen zu diesem Thema sowohl klinischen als auch experimentellen Charakters erforderlich.