



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

Klinische und molekulare Charakterisierung der hepatischen Graft versus Host Disease

Autor: Eileen Kallinowski
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. Teufel

Die Graft versus Host Disease der Leber betrifft 30-60% der Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation. Die Erkrankung wird standardmäßig mit der Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden behandelt, wobei aber nur ca. 50% der Patienten auf die Behandlung ansprechen. Die restlichen 50% werden mit nicht zugelassenen Zweitlinientherapeutika behandelt, wobei jedoch auch hier kein Ansprechen der Therapeutika garantiert werden kann. Der Forschungsansatz betrachtet die Pathogenese der hepatischen Graft versus Host im Vergleich zu anderen entzündlichen Lebererkrankungen wie der Autoimmunhepatitis oder viralen Hepatitiden um ein umfassenderes Verständnis der Krankheitsentstehung zu erhalten und ggf. neue Behandlungsansätze zu evaluieren. Dazu wurden die Genexpression der hepatischen Graft versus Host Disease mit der der Autoimmunhepatitis und viralen Hepatitiden (Hepatitis B und C) durch Microarrayanalysen und folgender statistischer Auswertung mittels logFC und p-Wert verglichen. Die daraufhin durchgeführte Literaturanalyse und der Vergleich bioinformatischer Datenbanken zeigte eine Anreicherung der signifikant regulierten Gene in Clustern der Koagulation und Hämostase sowie der Komplementkaskade. Im Vergleich zur Autoimmunhepatitis zeigten sich 72 Gene, d.h. 19,7%, übereinstimmend, wovon sechs Gene (BCL6, ZC3H12A, CPN1, PLAUR, SERPINF2, SERPING1) durch Literaturanalyse als besonders interessant gefiltert wurden.

Im Vergleich zu viralen Hepatitiden zeigte sich eine, bis auf VSIG4 und PLAUR, gleichgerichtete Regulation der Koagulationsgene in der Hepatitis B, jedoch nicht in der Hepatitis C. Im Kontext der Immunität zeigte sich, dass erneut in der Hepatitis B eine vermehrte Regulation der in der GvHD gefundenen Gene aufgezeigt werden konnte. Allerdings sind diese, im Unterschied zu den Koagulationsgenen, nicht gleich gerichtet reguliert. In der Hepatitis C zeigten sich nur zwei Immunitätsgene (GBP1; IRF1) positiv reguliert.

Insgesamt erscheint die Regulation von Koagulationsgenen im Kontext von Leberzellschädigung plausibel. Allerdings sind die molekulargenetischen Vorgänge weiterhin nicht abschließend geklärt. Die Analyse gibt einen Hinweis auf den Einfluss des Komplementsystems (speziell der Gene C4BPB, C8A, C8B und C8G) im Zusammenhang mit Entzündung. Ob die verminderte Expression von Komplementgenen allerdings der Auslöser oder die Folge der Hepatitiden darstellt, bleibt unklar. Die detektierten Kandidatengene sollten in Folgeuntersuchungen mit Hilfe von Immunhistochemie und/ oder Polymerase-Kettenreaktion validiert werden.