

-Zusammenfassung-

Amelie Luka Behrens

Dr. med.

Vergleichende Genexpressionsanalyse aus der Gefäßwand abdomineller Aortenaneurysmata

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Dihlmann

Das abdominale Aortenaneurysma stellt die häufigste Form aortaler Aneurysmata dar, wobei der Höhepunkt des natürlichen Krankheitsverlaufs, die Ruptur, weiterhin häufig letal ist. Trotz jahrzehntelanger intensiver Forschung bleiben hinsichtlich der zugrundeliegenden Pathomechanismen Fragen offen. Die Ergebnisse früherer Studien, darunter neben histologischen Untersuchungen, Tiermodellen und zellbiologischen Analysen in den letzten Jahren auch Genexpressionsanalysen, deuten darauf hin, dass chronische Entzündungsreaktionen sowie die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die den Abbau von Komponenten der extrazellulären Matrix bedingen, an der Entstehung und dem Fortschreiten dieses Krankheitsbildes beteiligt sind. In dieser Studie wurden Unterschiede des genomweiten Expressionsprofils zwischen Aortenvollwandbiopsien, die während der elektiven offen-chirurgischen Aortenrekonstruktion aus Bereichen mit hohem und niedrigem Rupture Risk Index gewonnen wurden, untersucht. Es wurden jeweils zwei Proben von 12 Patient:innen mit asymptomatischem infrarenalen Bauchaortenaneurysma miteinander verglichen. Zudem erfolgte eine Pathwayanalyse.

Die Einzelgenanalyse zeigte eine starke Heterogenität der RNA-Expressionsmuster innerhalb des Aneurysmas einzelner Patient:innen sowie interindividuell. 56 Transkripte aus 48 Genen wiesen in den Biopsien aus Gewebe mit einem hohen Rupturrisiko eine vermehrte Expression auf. Dagegen zeigte sich bei 8 Transkripten aus 7 Genen in diesen Biopsien eine verminderte Expression. Die Zuordnung aller in den Proben exprimierten Gene zu biologischen Pathways mithilfe der GO Enrichment Analyse zeigte eine signifikante Anreicherung exprimierter Gene aus drei verschiedenen Signalwegen (Integrin-Signalweg: Fold Change (FC) 1,61, $p = 0,002$; Cholecystokinin-Rezeptor-Weg: FC 1,59, $p = 0,011$; durch Chemokin-Signalweg vermittelte

Entzündung: FC 1,44, $p = 0,026$). Zudem zeigte sich bei der Betrachtung aller Transkripte mit einer FC $>1,2$ die signifikante Anreicherung exprimierter Gene aus zwei der genannten Pathways (durch Chemokin-Signalweg vermittelte Entzündung: FC 6,19, $p = <0,001$; Cholecystokinin-Rezeptor-Weg: FC 5,83, $p = 0,002$) sowie aus einem weiteren Signalweg (Plasminogen-aktivierende Kaskade: FC 23,75, $p = 0,007$). Es zeigte sich keine signifikante Anreicherung exprimierter Gene eines PANTHER-Pathways unter den Transkripten mit einem Fold Change $<0,8$.

Die in der Pathwayanalyse identifizierten Pathways zeigten eine Assoziation zu Prozessen der Inflammation und Modulation von Entzündungszellen, aber auch zu Vorgängen, die der Interaktion mit und Organisation von der Extrazellulärmatrix dienen. In der Betrachtung der hochregulierten Transkripte mit einem Fold Change $>1,2$ fand sich insbesondere eine Anreicherung exprimierter Gene von Pathways, die an entzündlichen Prozessen beteiligt sind. Diese Ergebnisse deuten auf eine erhöhte inflammatorische Aktivität in den Bereichen der untersuchten AAAs mit einem erhöhten Rupturrisiko hin.

Auch in der Einzelgenanalyse fand sich eine gesteigerte Aktivität von Genen, die mit Inflammation und Umbauprozessen der extrazellulären Matrix assoziiert sind.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen den aktuellen wissenschaftlichen Konsens hinsichtlich der Pathomechanismen abdomineller Aortenaneurysmata, weisen jedoch auch auf eine große intra- und interindividuelle Heterogenität von Genexpressionsmustern innerhalb der Gefäßwand hin. Die Untersuchung einzelner Proben erlaubt daher keine umfassende Analyse aller Stoffwechselprozesse, die bei der Erkrankung zum Tragen kommen.

Für weitere Analysen scheinen daher Pathwayanalysen, insbesondere an größeren Studienkollektiven aus multizentrischen Kooperationen, besser geeignet.