

Zusammenfassung

Nima Haji Begli

Dr. med.

Das Thrombozytenproteom und Gerinnungsfaktoren bei Leberzirrhose

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. med. Andreas Wannhoff

Die Leberzirrhose stellt eine globale Gesundheitsbedrohung von erheblicher Bedeutung dar. Wie die Daten aus der Studie zur Globalen Krankheitslast (GDB) von 2010 verdeutlichen, haben Lebererkrankungen und insbesondere die Leberzirrhose einen erheblichen Einfluss auf die weltweite Sterblichkeits- und Morbiditätsrate. Mit mehr als einer Million zugeschriebenen Todesfällen und 31 Millionen behinderungsbereinigten Lebensjahren ist die Leberzirrhose nicht nur eine bedeutende Todesursache, sondern beeinflusst auch massiv die Lebensqualität der betroffenen Individuen. In den entwickelten Industrienationen ist die äthyltoxische Genese die vorherrschende Ursache für Leberzirrhose. Im Verlauf des Krankheitsverlaufs der Leberzirrhose, kommt es zu einer Vielzahl von Veränderungen, welche zu Teilen auch abhängig sind von der Krankheitsschwere.

So kommt es im Verlauf einer Leberzirrhose zu bedeutenden Veränderungen in der Blutgerinnung, einschließlich sowohl der primären als auch der sekundären Hämostase. Diese Veränderungen führen zu einer Zunahme der Komplikationen im Rahmen einer äthyltoxischen Leberzirrhose durch eine Steigerung von thrombotischen, als auch hämorrhagischen Ereignissen. So kommt es sowohl zu einer Änderung der pro- als auch antikoagulatorischen Faktoren und langfristig zu einem neuen Gleichgewicht der Blutgerinnung, welche jedoch deutlich fragiler ist als im physiologischen Zustand. Weiterhin kommt es zur Veränderung von Thrombozyten, sowohl in Form einer Thrombozytopenie, als auch einer Thrombozytopathie. Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der primären, als auch sekundären, Hämostase und können somit das oben beschriebene Gleichgewicht der Blutgerinnung maßgeblich beeinträchtigen.

Diese Studie untersuchte, ob es Unterschiede im Thrombozytenproteom - also in der Gesamtheit der Proteine der Thrombozyten - zwischen Patient*innen ohne Leberzirrhose und Patient*innen mit Leberzirrhose gibt. Darüber hinaus wurde auch analysiert, ob im Krankheitsverlauf der Leberzirrhose, insbesondere beim Vergleich zwischen Patient*innen mit milden und schweren Erkrankungsverläufen, Veränderungen im Thrombozytenproteom auftreten.

Hierzu untersuchten wir bei insgesamt 18 Patient*innen (6 Patient*innen ohne Leberzirrhose und jeweils 6 Patient*innen mit einer leichten und schweren alkoholischen Leberzirrhose) das Thrombozytenproteom. Die Proben wurden mittels Zwei-Dimensionaler Gelelektrophorese (2-DE) aufgetrennt. Diese Methode erlaubt es, Proteine aufgrund ihrer isoelektrischen Punkte und Molekulargewichte zu separieren. Nach der Gelelektrophorese wurden die Proteine mit Hilfe der Massenspektrometrie analysiert und mittels computergestützter Auswertung der Gruppen verglichen, um Unterschiede im Proteom der jeweiligen Gruppen zu detektieren.

Die Analyse ergab insgesamt vier Proteine, die im Vergleich zwischen Patient*innen ohne und mit Leberzirrhose, als auch im Verlauf der Leberzirrhose, eine progrediente Herunterregulierung zeigte. Diese herunterregulierten Proteine waren das Ras-related protein 7a (Rab-7a), das Ran-specific binding protein 1 (RANBP1), der Rho GDP-dissociation inhibitor 1 (rho GDI 1) und 14-3-3 Gamma. All diese Proteine spielen entweder direkt oder indirekt eine Rolle in G-Protein vermittelten Signalwegen und beeinflussen somit die Funktionsweise der Thrombozyten sowohl in der Hämostase als auch in Bereichen, die über die hämostatischen Funktionen hinausgehen wie beispielsweise immunologische Funktionen.

Zusammenfassend bestätigte dies somit unsere Hypothese, dass es im Verlauf der alkoholischen Leberzirrhose zu Veränderungen des Thrombozytenproteoms kommt.

Diese Erkenntnisse müssen jedoch noch mittels weiterer Untersuchungsmethoden validiert werden. Weiterhin muss weitere Forschung bezüglich der genauen Funktion der jeweiligen Proteine betrieben werden. Zwar sind alle oben beschriebenen Proteine bereits in mehreren Arbeiten in Thrombozyten beschrieben worden, jedoch ist wie bei vielen Signaltransduktionsprozessen in Thrombozyten die genauen Interaktionswege zwischen verschiedenen G-Proteinen und ihren regulatorischen Proteinen noch unklar.

Die durch uns erfolgte Identifizierung der vier Proteinen, die im Thrombozytenproteom während des Verlaufs der Leberzirrhose herunterreguliert sind, kann Anhaltspunkte liefern für zukünftige Forschungsunternehmen. Dieses Wissen kann als Sprungbrett für zukünftige

Studien dienen, die darauf abzielen, die genaue Rolle dieser Proteine in der Pathogenese der Leberzirrhose zu erforschen und ihre potenzielle Verwendung in der klinischen Praxis zu evaluieren. Durch das weiterführende Studium dieser Proteine könnten schließlich verbesserte Behandlungsstrategien für Patient*innen mit Leberzirrhose entwickelt werden, was letztlich die Patient*innenversorgung und das Krankheitsmanagement verbessern könnte.