

Abschlussbericht Teilprojekt 10.1.1

Projekttitle: Genetische Wirtsfaktoren bei der Virushepatitis

Projektleiter: Prof. Dr. med. W. Siffert
Universitätsklinikum Essen
Institut für Pharmakologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Telefon: +49 (0) 201 / 723-3470

Fax: +49 (0) 201 / 723-5968

E-Mail: winfried.siffert@uni-essen.de

Berichtszeitraum: 01.02.2005 – 31.01.2007

1. Aufgabenstellung

Das Forschungsvorhaben verfolgte unterschiedliche Zielsetzungen. Zum einen ist nahezu unbekannt, welche Faktoren bei Hepatitis das Fortschreiten der Erkrankung zur Leberzirrhose bzw. auch zum Leberzellkarzinom mit bedingen. Da bei gleicher Viruslast und gleicher Erkrankungsdauer diese Krankheitsfolgen nicht bei allen Patienten auftreten, muss von der Beteiligung genetischer Faktoren ausgegangen werden, die die Suszeptibilität für diese Folgen erhöhen. Die Kenntnis dieser genetischen Polymorphismen würde die Risikostratifizierung HBV- oder HCV- infizierter Patienten deutlich verbessern. In ähnlicher Weise ist davon auszugehen, dass das Therapieansprechen beispielsweise HCV-positiver Patienten auf Peg-Interferon / Ribavirin ebenfalls durch genetische Faktoren mitbestimmt wird, da die Kenntnis des viralen Genotyps keine 100 % ige Vorhersage zum Therapieerfolg erlaubt. Gerade dies wäre aber von großem klinischen Interesse, da solche Marker es u.U. erlauben könnten, die Therapiemodalitäten zu individualisieren. Gegebenfalls könnten die Therapiedauer und die Dosierung individuell angepasst werden. Dies gilt nicht nur für die derzeitigen Therapiemodalitäten der HCV- Erkrankung, sondern auch für kommende, neue Medikamente.

2. Voraussetzungen unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Es wurden in der zweiten Förderperiode relativ geringfügige Finanzmittel für Verbrauch, aber keine Personalmittel zur Verfügung gestellt, so dass das Projekt nicht mit voller Kraft durchgeführt werden konnte. Bereits in der ersten Förderperiode war das Fehlen einer Wissenschaftlerstelle ein erhebliches Hemmnis bei der Durchführung der Experimente. Ein weiteres Hemmnis für die Durchführung des Projekts war insgesamt sein früher Beginn, da das Teilprojekt 10.1.1. zeitgleich mit der Etablierung der DNA-Bank gestartet wurde. Üblicherweise benötigt die Etablierung einer solchen Bank mit ausreichend Daten zum Therapieverlauf einen Zeitraum von ca. 2 Jahren. Es stand jedoch ein gut charakterisiertes Kollektiv von 1781 gesunden Blutspendern zur Verfügung sowie ein Kollektiv von 232 HCV-Patienten mit Therapie Outcome. Diese Kollektive wurden genotypisiert. Es war geplant, dass bei positiven Assoziationen das HCV-Kollektiv auf 1000 Patienten erweitert werden sollte, um Replikationen der Ergebnisse zu ermöglichen.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Nach dem in der ersten Förderperiode erfolgreiche eine Assoziation des G-Protein GNB3 C825T –Polymorphismus mit Behandlungserfolg bei HCV-Patienten gezeigt werden konnte (C. Sarrazin, T. Berg, V. Weich, T. Mueller, U. H. Frey, S. Zeuzem, G. Gerken, M. Roggendorf, and W. Siffert. GNB3 C825T polymorphism and response to interferon-alfa/ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 (HCV-1) infection. *J.Hepatol.* 43 (3):388-393, 2005), wurde beschlossen neue SNPs in anderen, für G-Proteine kodierende Genen mit dem Therapie - Outcome zu korrelieren. Diese SNPs betrafen die Gene GNAS, GNAQ und GNA11.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Im Rahmen anderer durch das BMBF geförderter Projekte des Antragstellers (BIOCHance-Plus Programm) konnten neue SNPs in den Genen GNA11, GNAS und GNAQ validiert werden. Im Gen GNAQ liegt im Promoter ein GC(-695/694)TT-Polymorphismus vor, wobei der GC/GC-Genotyp eine stärkere Bindung des Transkriptionsfaktors Sp-1 zeigt. Damit einher geht eine vermehrte Promotoraktivität und eine gesteigerte Expression des G-Proteins Galphaq. Im Promotor des Gens GNA11 findet sich eine ebenfalls funktionell aktiver G(-659)C-Polymorphismus mit ebenfalls geänderter Transkriptionsfaktorbindung und Promotoraktivität sowie geänderter Expression. Daneben zeigt das Intron 1 des Gens GNA11 Polymorphismen na den Positionen 1606 und 10564, die ebenfalls – auf ungeklärte Weise- die Transkription beeinflussen. Ein stummer T393C-Polymorphismus im Gen GNAS, das für die Galphas- Untereinheit heterotrimerer G-Proteine kodiert beeinflusst die Expression von Galphas. Daneben existiert im Promotor 1 des Gens ein G(-1211)A-

Polymorphismus, der die Bindung des Transkriptionsfaktors USF1 verändert und die Expression verändert. Dieser Effekt wird durch weitere Polymorphismen im Intron 1 von GNAS (T2291C, C2273T, del 1340) moduliert, die zudem mit dem Promotor SNP im Kopplungsungleichgewichts stehen. Hieraus resultiert ein relativ komplexer Haplotyp. Daneben wurden verfügbare Datenbank (PubMed, SNPPER, etc.) regelmäßig daraufhin abgefragt, ob neue , für das Projekt relevante Polymorphismen beschrieben wurden.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Arbeiten erfolgten im Zusammenarbeit mit PD Dr. Berg, Berlin, und PD Dr. Sarrazin, Homburg/Saar.

6. Erzielte Ergebnisse

Die Genotypisierung der genannten Proben für die oben aufgeführten SNPs in den Genen GNAS, GNA11 und GNAQ ergaben keinerlei Assoziationen, auch nicht bei kombinierter Auswertung und für das Gen GNAS auch nicht für eine komplexe Haplotypbetrachtung. Somit sind die Ergebnisse nicht verwertbar und es können keine Schutzrechte angemeldet werden.