

Abschlussbericht Teilprojekt 11.2.2

Projekttitle: Fibrogenese: prognostische Marker und molekulare Mechanismen

Projektleiter: Prof. Dr. med. Frank Lammert
Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und Poliklinik
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Telefon: +49 (0) 228 / 2871-1249

Fax: +49 (0) 228 / 287-4698

E-Mail: frank.lammert@ukb.uni-bonn.de

Berichtszeitraum: 01.02.2005 – 31.01.2007

I.

1. Aufgabenstellung

Aufgabe des Teilprojektes war die Identifizierung prognostischer Marker und molekularer Marker der Fibrogenese (Vernarbung) der Leber im Verlauf einer chronischen Hepatitis C Virus-Infektion.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Die Methodik war in Vorarbeiten bereits etabliert worden, und die erforderliche apparative Ausrüstung war vorhanden. Die Durchführung erfolgte als TP11.2.2 des BMBF-Kompetenznetzes Hepatitis (HEPNET) an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Bonn.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Projekt wurde termingerecht begonnen und abgeschlossen. Die Teilaufgaben wurden durch Prof. Dr. Frank Lammert und Dr. rer. nat. Sonja Hillebrandt bearbeitet.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand

Der Schweregrad und klinische Verlauf der Leberfibrose zeigt bei Patienten mit chronischer Hepatitis C starke interindividuelle Unterschiede. In murinen Genomanalysen und humanen Assoziationsstudien konnten bisher Varianten bekannter Gene identifiziert werden, die die Progression der Leberfibrose beeinflussen. Der wissenschaftliche und technische Stand zu Projektbeginn ist in den folgenden Übersichten zusammengefasst:

(1) Bataller R et al. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003; 37 (3): 493-503

(2) Wasmuth HE et al. Genetic risk factors for hepatic fibrosis in chronic liver diseases. *Med Klinik* 2003; 98 (12): 754-762

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Untersuchungen erfolgen in Zusammenarbeit mit anderen HEPNET-Partnern, u.a. in der Modellregion "Rhein-Ruhr" (Gressner/Aachen, Wasmuth/Aachen, Weiskirchen/Aachen, Erhardt/Düsseldorf, Hellerbrand/Regensburg).

Es besteht weiterhin eine Kooperation mit der Jerini AG (Berlin) zur in vitro und in vivo Testung spezifischer und von Jerini patentierter Peptidantagonisten des C5a-Rezeptors in Primärkultur hepatischer Sternzellen und den Inzuchtmausmodellen und BAC-transgenen Mausmodellen der Leberfibrose.

II.

1. Darstellung des erzielten Ergebnisses

Der Schweregrad und klinische Verlauf der Leberfibrose zeigt bei Patienten mit chronischer Hepatitis C starke individuelle Unterschiede. Eine ähnliche Schwankungsbreite zeigt sich auch hinsichtlich des Ansprechens auf eine antivirale Therapie mit Interferon und Ribavirin. In den vorausgegangenen HEPNET-Förderperioden konnten wir in tierexperimentellen und humanen Assoziationsstudien Kandidatengene und deren Polymorphismen identifizieren, die das Stadium der Leberfibrose beeinflussen. Durch genomweite Kopplungsanalysen in experimentellen Kreuzungen von Inzucht- Mausstämmen wurden bisher unbekannte Fibrose-Suszeptibilitätsgene für die Leberfibrose kartiert, die wir in dieser Förderperiode genauer charakterisierten. Hierbei wurde insbesondere das Gen des Komplementfaktors 5 (C5) untersucht, da wir in unseren Vorarbeiten zeigen konnten, dass der Schweregrad der Leberfibrose durch Blockierung des C5a-Rezeptors mit selektiven Peptidantagonisten abgeschwächt werden kann (Hillebrandt et al. *Nat Genet* 2005). Es wurde eine Leberfibrose

in C5- und *Abcb4*-Knockout-Mäusen induziert, und die Fibrosephänotypen wurden mit Hilfe der im Labor etablierten Methoden charakterisiert (Histologie, Immunohistochemie, klinisch-chemische Parameter, Serum-Surrogatmarker, quantitative RT-PCR).

Im Rahmen humaner Assoziationsstudien konnten erstmals neuartige Methoden der Haplotypanalyse eingesetzt werden. Die Genotypisierung erfolgt zunächst mittels TaqMan-PCR; zur weiteren Analyse der mit der Krankheitsprogression und/oder dem Ansprechen auf antivirale Therapie assoziierten genetischen Marker verwendeten wir leistungsfähige Algorithmen, die charakteristische Kombinationen multipler genetischer Marker auf einzelnen Chromosomen ermitteln (Haplotypen).

2. Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die weitere Verwertung erfolgt im Rahmen von Drittmittel-geförderten Forschungsprojekten. Es wurde kein Patentantrag eingereicht.

3. Darstellung des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung wurden weitere Assoziationsstudien zu bekannten Kandidatengenen publiziert (Übersicht in Österreicher et al. Semin Liver Dis 2007), jedoch keine translationalen Studien, in denen Ergebnisse aus murinen Kartierungsexperimenten in humanen Patientenkohorten validiert wurden.

(3) Österreicher et al. Genomics of liver fibrosis and cirrhosis. Semin Liver Dis 2007; 27 (1): 28-43

4. Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses

(4) Hillebrandt S, Wasmuth HE, Weiskirchen R, Hellerbrand C, Keppeler H, Werth A, Schirin-Sokhan R, Wilkens G, Geier A, Lorenzen J, Köhl J, Gressner AM, Matern S, Lammert F. Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. Nat Genet 2005; 37 (8): 835-843

(5) Gressner O, Meier U, Hillebrandt S, Wasmuth H, Köhl J, Sauerbruch T, Gressner AM, Lammert F. Gc-globulin concentrations and C5 haplotype-tagging polymorphisms contribute to variations in serum activity of complement factor C5. Clin Biochem 2007; 40 (11): 771-775

(6) Boor P, Konieczny A, Villa L, Schult AL, Bücher E, Rong S, Kunter U, van Roeyen CR, Polakowski T, Hawlisch H, Hillebrandt S, Lammert F, Eitner F, Floege J, Ostendorf T. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 2007; 18 (5): 1508-1515

(7) Lammert F. Genetic determinants of complex liver diseases: mouse models and quantitative trait locus analysis. In: Rodés J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M (Hrsg.). Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice. Blackwell Publishing, Oxford 2007, S. 371-383