

PS-1.1 Differentielle Genexpression bei Aneurysmaprogression: Identifikation neuer Kandidatengene und Pathways (W)

G. Gäbel¹, B. Northoff¹, T. Koeppel¹, D. Teupser¹, J. Werner¹, L. Holdt¹
¹Klinikum der LMU München

Zielsetzung: Obwohl einige Risikofaktoren und -dispositionen für die Entstehung von Aortenaneurysmen (AAA) identifiziert werden konnten, so bleiben die molekularen Mechanismen für die Initiierung und Progression weiterhin unbekannt. Die Kenntnis der pathophysiologischen Vorgänge würde es ermöglichen Risikopatienten besser zu identifizieren und somit die Mortalität des AAA zu senken. Es sollen die aktuellen eigenen und die bisher publizierten Ergebnisse der Genexpressionsanalysen zusammengefasst präsentiert werden.

Methodik: Wir konnten anhand von 48 Patienten mit AAA, die sich einer Aneurysmaresektion unterzogen, mRNA aus dem AAA-Wandgewebe isolieren und für unsere Untersuchung nutzen. Die Genexpressionsanalyse erfolgte mittels des Human HT-12 v4 Expressions BeadChip Kits (Illumina). Die identifizierten Kandidatengene wurden auf relevante Signalwege geprüft. Unsere Daten wurden mit den bisher veröffentlichten Genexpressionsdaten verglichen. Aussichtreiche Kandidatengene wurden validiert.

Ergebnisse: Wir konnten 262 hoch- bzw. 63 herunterregulierte Gene zwischen stabilen bzw. rupturierten AAA identifizieren. Zwischen kleinen (≤ 55 mm) und großen (> 79 mm) AAA konnten 167 differentiell exprimierte Gene identifiziert werden. Die Ingenuity Analyse dieser unterschiedlich exprimierten Gene ergab, dass insbesondere Proteine der Immunantwort unterschiedlich stark in den Gruppen exprimiert wurden. Es zeigten sich auch Gene, die für Proteine der Stoffwechselwege des Proteinabbaus kodieren, unterschiedlich exprimiert. Wir fanden eine Überlappung von 8 über- und 5 unterexprimierten Genen in unseren zwei Analysen. Die differentielle Expression für diese Kandidatengene wurde durch qRT-PCR validiert. Die weitere Analyse der Ergebnisse zeigt, dass sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung die inflammatorischen Zellpopulationen im Media-Adventitia Bereich verändern und vergleichbar zu malignen Tumoren eine gesteigerte Angiogenese initiiert wird.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Studie, die Genexpression aus Aortenaneurysmawänden unterschiedlicher Erkrankungsstadien untersucht hat. Durch die identifizierten Kandidatengene lassen sich Rückschlüsse auf pathophysiologische Prozesse zum AAA-Progress ziehen. Längerfristig könnte sich das Wissen als Screening-Instrument nutzen lassen und die Entscheidung zur Therapie maßgeblich beeinflussen. Es kann aber auch für die Entwicklung bzw. den Einsatz von Medikamenten, die gegen die Progression von Aortenaneurysmen wirken könnten, genutzt werden.