

PS-1.4 Neu identifizierte TCAB1-Mutationen sind mit dem Fortschreiten der Leberzirrhose und einem verminderten Überleben assoziiert (W)

D. Hartmann¹, D. Klein¹, G. von Figura², A. Kleger³, P. Strnad⁴, H. Friess¹, G. Ceyhan¹

¹Chirurgische Klinik und Poliklinik, München

²II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München

³Klinik für Innere Medizin I, Ulm

⁴Medizinische Klinik III, Aachen

Zielsetzung: Telomere bilden die Enden der menschlichen Chromosomen und dienen der Aufrechterhaltung chromosomaler Stabilität. Telomerverkürzung limitiert die proliferative Lebensspanne menschlicher Zellen in Antwort auf Telomerdysfunktion. Entsprechend konnte Telomerverkürzung mit dem Auftreten von Leberzirrhose im Endstadium chronischer Lebererkrankungen assoziiert werden. Telomerase Cajal body protein 1 (TCAB1) spielt als Bestandteil des Telomerase-Holoenzym eine bedeutende Rolle bei der Telomersynthese. TCAB1 Missensmutationen konnten kürzlich als Ursache für die Entstehung der Dyskeratosis congenita identifiziert werden. Ob TCAB1-Mutationen mit der Entwicklung von Leberzirrhose zusammenhängen, ist Ziel der vorliegenden Arbeit.

Methodik: Wir sequenzierten die TCAB1-Gensequenz von 144 Individuen (48 Patienten mit Hepatitis C-induzierter Leberzirrhose, 48 Patienten mit Alkohol-induzierter Leberzirrhose und 48 nicht-zirrhose Kontrollen). Insgesamt wurden 3.744 DNA-Sequenzen analysiert und mit der TCAB1-Wildtypsequenz verglichen. Patienten mit Nucleotidvarianten innerhalb des TCAB1-Gens wurden in Bezug auf demographische und klinische Charakteristika, wie Fortschreiten der Erkrankung, Überleben und Tumorgenese untersucht.

Ergebnis: Wir identifizierten insgesamt 9 verschiedene Nucleotidvarianten innerhalb des TCAB1-Gens, darunter die erstmals durch uns beschriebene Mutation c.663G>A p.V221V in der Gruppe der Patienten mit Hepatitis C-induzierter Leberzirrhose (Allelfrequenz 0,010). Ferner konnte gezeigt werden, dass die Mutationsträger in der Gruppe der Alkohol-induzierten Zirrhotiker ein signifikant schnelleres Fortschreiten der Leberzirrhose aufweisen (p-Wert 0,0139). Überlebensdaten dieser Gruppe zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein homozygoter TCAB1-Nucleotidvarianten und Leberversagen (p-Wert 0,0352).

Schlußfolgerung: Zusammengefaßt geben diese Daten einen experimentellen Hinweis darauf, dass TCAB1-Mutationen in einer Gruppe von Leberzirrhotikern nachweisbar sind. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass TCAB1-Mutationen zu einem beschleunigten Fortschreiten der Leberzirrhose bei chronischen Lebererkrankungen und einem verminderten Überleben von Mutationsträgern mit Alkohol-induzierter Leberzirrhose führen. TCAB1 bietet somit einen vielversprechenden Ansatz zur Entwicklung individualisierter therapeutischer Strategien bei der Behandlung und Prävention der Leberzirrhose.