

Forschungsprojekt: Fettleberentstehung bei Kindern und Jugendlichen

Molekulare Veränderungen bei der Entstehung einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bei Kindern

Zusammenfassung:

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) ist heute die häufigste Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen in den industrialisierten Ländern. In Deutschland sind nach aktuellen Studien ca. 30% der adipösen Kinder und Jugendlichen von einer NAFLD betroffen, die bei einem Teil der Patienten zur Leberentzündung und Fibrose führen kann und mit einem erhöhten Risiko der Erkrankung an Leberkrebs verbunden ist. Bis zum heutigen Zeitpunkt steht außer einer Lebensstil-Intervention (z.B. Reduktionsdiät) keine Therapie zur Verfügung. Mit diesem Forschungsprojekt sollen im Forschungslabor der Kinderklinik molekulare Veränderungen bei der Entstehung einer Leberentzündung anhand von Mausmodellen analysiert und Biomarker identifiziert werden, die eine bessere Früherkennung dieser Erkrankung möglich machen. Ziel ist, durch das bessere Verständnis der molekularen Ursachen dieser Krankheit neue Therapieansätze zu finden.

Hintergrund: Fettlebererkrankung in Kindern und Jugendlichen

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) ist heute die häufigste Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen in den industrialisierten Ländern. In Deutschland sind nach aktuellen Studien ca. 30% der adipösen Kinder und Jugendlichen von einer NAFLD betroffen, wobei die tatsächliche Krankheitshäufigkeit höher geschätzt wird¹. Bis zum heutigen Zeitpunkt steht außer einer Lebensstil-Intervention (z.B. Reduktionsdiät) keine Therapie zur Verfügung. Die NAFLD umfasst ein weites Spektrum von Erkrankungen. Eine Fetteinlagerung (Steatose) der Leber, die durch Übergewicht entsteht, kann sich zur Leberentzündung (Steatohepatitis) entwickeln. In einer der wenigen bisher durchgeführten Verlaufsstudien an kindlichen Patienten wurde gezeigt, dass es in 4 von 66 Patienten innerhalb von 4–11 Jahren nach Diagnose der Fettlebererkrankung zur Entwicklung einer Fibrose kam, die eine Lebertransplantation erforderte². Patienten mit Steatohepatitis, insbesondere in fortgeschrittenem Stadium, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, an Leberkrebs (hepatozellulärem Karzinom) zu erkranken³.

Die molekularen Ursachen, die zu einem Fortschreiten der Fettlebererkrankung zur Leberentzündung bei Kindern führen, sind bisher nicht hinreichend erforscht. Es wird von einem Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen ausgegangen. Ebenso gibt es kein sicheres, für ein Screening geeignetes Diagnoseverfahren, um Steatohepatitis von einer nicht-entzündlichen Fettleber zu unterscheiden. Der „Goldstandard“ für die Steatohepatitis-Diagnose ist die Leberbiopsie, die aber

¹ Denzer C. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung bei adipösen Kindern und Jugendlichen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56:517-27.

² Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut. 2009;58:1538-44.

³ Day CP. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. Dig Dis. 2012;30 Suppl 1:69-73.

aufgrund ihrer Invasivität und zwar selten auftretenden, aber ernsten Nebenwirkungen als Screeningmethode speziell bei Kindern nicht ethisch vertretbar und einsetzbar ist.

Geplantes Projekt: Molekulare Veränderungen bei der Entstehung der Steatohepatitis

In Kollaboration mit Dr. A. Schulz und Prof. T. Schöneberg vom Institut für Biochemie der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig sollen im Forschungslabor der Kinderklinik molekulare Veränderungen bei der Entstehung einer Steatohepatitis anhand von Mausmodellen analysiert werden. Dafür werden genetisch veränderte Mäuse verwendet, die ohne zusätzliche Umwelteinflüsse bereits eine Steatohepatitis entwickeln. Es sollen die molekularen Unterschiede in den Lebern zwischen den einzelnen Mausmodellen und zu Kontrollmäusen mit Hilfe einer innovativen Technik (RNA-Sequenzierung) analysiert werden. Die oben beschriebenen Mäuse wurden jeweils mit einer Standard-Diät sowie mit einer Diät mit 0.2% Cholesterol gefüttert, um neben genetischen Ursachen auch Ernährungseinflüsse testen zu können.

Ziel:

Die Analyse der molekularen Mechanismen, die zur Entwicklung einer Steatohepatitis führen, sowie die Identifizierung von Biomarkern, die mit dieser Entwicklung assoziiert sind, soll zur Findung neuer Therapieansätze sowie zur Verbesserung der Früherkennung dieser Erkrankung führen.

