

Bernhard SCHEINER

ÖGGH Wissenschaftspreis 2020

Projektthema: Neutrophile extracellular traps und Gerinnung bei ACLD

Projektzusammenfassung:

Eine detaillierte Analyse des Gerinnungsstatus zeigte bei vielen Patient:innen mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (ACLD) ein deutlich erhöhtes Verhältnis des wichtigen prokoagulatorischen Faktors VIII zum antikoagulatorischen Protein C, welches als Ausdruck einer prokoagulatorischen Tendenz interpretiert wurde. Zusätzlich findet sich bei manchen Patient:innen mit schwerer Erkrankung eine Hypofibrinolyse. Beide Auffälligkeiten wurden mit einem Fortschreiten der Lebererkrankung bzw. der Entwicklung von Organversagen in Verbindung gebracht.

Neutrophile Extracellular Traps (NETs) sind Teil der angeborenen Immunantwort auf bakterielle Infektionen und werden von aktivierten Neutrophilen Granulozyten gebildet. Sie bestehen aus zellfreier DNA (cfDNA), Histonen und neutrophilen Granulatproteinen wie Myeloperoxidase (MPO). NETs können über die Stimulierung von Thrombozyten mikro- und makrovaskuläre Thrombosen auslösen und zur prothrombotischen Tendenz bei Patienten mit ACLD beitragen. Die meisten Studien zu NET-Effekten wurden jedoch entweder bei lebergesunden Patient:innen mit Sepsis oder Patient:innen mit akuter Dekompensation (AD)/akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) sowie bei sehr weit fortgeschrittener ACLD (zum Zeitpunkt einer Lebertransplantation) durchgeführt, nicht jedoch bei Patient:innen mit stabiler ACLD. Bei diesen Patient:innen kann eine pathologische bakterielle Translokation aus dem Darm eine Immunthrombose und eine Parenchymauslöschung auslösen, die den intrahepatischen Widerstand erhöhen und somit die portale Hypertension verschlimmern könnten. Tatsächlich stammen die meisten Daten zum Einfluss von NETs auf das Fortschreiten von Lebererkrankungen aus Tiermodellen.

Primäres Ziel dieses Projektes war es daher zu untersuchen ob eine prokoagulatorische Tendenz gemessen anhand der FVIII/PC-Ratio sowie eine NETose mit der Entwicklung von klinischen Events bei Patient:innen mit stabiler ACLD assoziiert ist. Außerdem untersuchten wir den Zusammenhang zwischen NET-Markern und spezifischen Gerinnungstests wie zB Thrombomodulin-modifizierten Thrombin-Generierungs-Assays (TM-TGA).

In der ersten publizierten Arbeit (Scheiner B, Balcar L et al. *J Hepatol* 2022 May;76(5):1090-1099), die aus diesem Projekt entstand, konnten wir zeigen, dass die FVIII/PC-Ratio prognostische Informationen zu leberassoziierten Events liefert. Dies ist jedoch kein Beweis dafür, dass die postulierte Hyperkoagulabilität das Fortschreiten der Krankheit vorantreibt, da die Korrelation zwischen der FVIII/PC-Ratio und der Thrombinbildung durch den Schweregrad der Lebererkrankung signifikant beeinflusst wurde und FVIII/PC nicht mit einer klinischen Thromboseneigung assoziiert war. Ergebnisse früherer Studien müssen vor diesem Hintergrund neu interpretiert werden.

Das zweite Manuskript zum Einfluss von NETs auf eine prokoagulatorische Tendenz bzw. deren Implikationen für das Fortschreiten von Lebererkrankungen bzw. der Entwicklung von klinischen Events befindet sich momentan in Vorbereitung und ein Update dieser Ergebnisse erfolgt in Kürze.

Publizierte Arbeit:

Scheiner B, Balcar L, Johanna Nussbaumer R, et al. Factor VIII/protein C ratio independently predicts liver-related events but does not indicate a hypercoagulable state in ACLD. *J Hepatol*. Jan 20 2022;doi:10.1016/j.jhep.2021.12.038