

M30-Apoptose-Biomarker: CK18F „Leber-Check“ Diagnostik der NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis)

Ihre vielfältigen Aufgaben im intermediären Stoffwechsel weisen die Leber als zentrale Bildungsstätte von Fermenten aus. Entsprechend spielt die quantitative **Bestimmung von Enzymen** seit Jahrzehnten für die klinische Leberdiagnostik eine überragende Rolle. Zur Klärung des pathologisch-anatomischen Substrats einer Lebererkrankung und besonders zur Frühdiagnostik erfolgt die **bioptische Leberuntersuchung**.

Als Ergänzung dieser geläufigen und bewährten diagnostischen Pfade empfiehlt sich jetzt ein neuer Test mit dem neuen Ziel, zwischen „lebergesund“ und „leberkrank“ sicher zu unterscheiden und die Signifikanz einer Biopsie-Indikation auszuweisen.

Dieser neue Test ist ein Produkt eines attraktiven neuen Forschungsgebiets, nämlich der Erforschung der **Apoptose**. Der als Apoptose bezeichnete regulierte Zelltod ist auch beim Zelltod von Hepatozyten ein grundsätzliches Element bei nahezu allen Formen akuter und insbesondere chronischer Lebererkrankungen.

Im letzten Schritt der Apoptose werden sog. Effektor-**Caspasen** aktiviert. Diese spezifischen intrazellulären Proteasen spalten verschiedene zelluläre Substrate. Dazu zählt Cytokeratin-18 (CK18), ein Zytoskelettprotein, das auch in Hepatozyten exprimiert wird. Aufgrund der starken Durchblutung der Leber und seiner hohen Konzentration in der Leber akkumuliert dieser intrazelluläre Proteinmarker nach dem Untergang der Leberzelle effizient und schnell im Blut.

Für die selektive Detektion von Caspase-gespaltenem CK18 wurde ein monoklonaler Antikörper (M30) entwickelt. Unter Verwendung dieses Antikörpers misst der neu etablierte **M30-Apoptosense®-ELISA** spezifisch und mit hoher Sensitivität die Akkumulation des von Caspasen erzeugten **Apoptose-Produktes: Cytokeratin-18-Fragmente (CK18F)** und reagiert dabei nicht mit Produkten lebender oder nekrotischer Zellen. Damit ist es möglich, apoptotische Zellen epithelialen Ursprungs im Plasma oder Serum eines Patienten nachzuweisen. Entsprechend sind die wichtigsten Anwendungsbereiche dieses innovativen Tests derzeit die Diagnostik solider Tumoren und eben die von Lebererkrankungen.

Apoptose-Biomarker bei chronischer Infektion mit HCV/HBV

Bei Patienten mit chronischen **HCV**-Infektionen korrelieren die CK18F-Werte mit denen konventioneller Marker wie einem signifikant erhöhten Transaminasen-Niveau. Jedoch konnte gezeigt werden, dass solche Patienten (etwa 25 %) mit normaler Transaminasen-Aktivität, aber progressiver Leberfibrose in Verbindung mit HCV erhöhte Werte von Caspase-gespaltenem CK18 im Serum aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass die Messung von CK18F eine sehr sensitive Methode darstellt, manifeste Leberschädigungen zugunsten einer rechtzeitigen Behandlung schon im Frühstadium zu erkennen. Ebenso ist dieses apoptotische CK18F ein verlässlicher Serummarker für die Detektion von Lebererkrankungen auch bei Patienten mit chronischer **HBV**-Infektion.

Da ungefähr 50 % der HCV-Patienten nicht auf die kostenintensive und nebenwirkungsreiche Behandlung mit antiviralen Medikamenten reagieren, ist die Früherkennung auch dieser Patienten naturgemäß von großer Bedeutung. Neue Studiendaten belegen, dass ein Abfall der CK18F-Werte

während der Frühphase einer antiviralen Therapie eine verlässliche Vorhersage des Behandlungserfolgs ermöglicht.

Apoptose-Biomarker bei NASH

Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen umfassen ein Spektrum von Lebererkrankungen, das von gutartigen Steatosen bis zur nichtalkoholischen Steatohepatitis reicht (**NASH**). Nach aktueller Einschätzung sollen bis zu 20 % der Patienten mit einer Transaminasenerhöhung (meist unter 100 U/l) unklarer Ursache eine derartige NASH haben. Zum Zeitpunkt der Diagnose soll bei bis zu 25 % bereits ein zirrhotischer Umbau vorliegen, außerdem liegt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms vor.

Während sich hinter geringen Transaminasenerhöhungen fortgeschrittene histopathologische Veränderungen verbergen können (und umgekehrt), korreliert die Menge an Caspase-gespaltenem CK18 im Serum mit dem Grad der Leberschädigung, d. h. durch die Messung der CK18F-Werte im Serum kann eine spezifische Unterscheidung zwischen einfacher, nicht behandlungsbedürftiger Steatose und NASH gemacht werden. Somit wird es möglich, Patienten mit erhöhtem Risiko für progressive Lebererkrankungen frühzeitig zu erkennen.

Zusammenfassend hat die Quantifizierung des apoptotischen CK18F unter Verwendung des M30-Apoptosense[®]-ELISA aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität das Potential, in der Früherkennung zuverlässiger als die bisher üblichen Parameter zwischen vermutlich „lebergesund“ und „leberkrank“ zu diskriminieren. Er stellt einen sensitiven Test für die Erkennung von NASH-Patienten dar, die einer intensiveren Beobachtung bezüglich ihres Krankheitsverlaufs bedürfen, und kann dabei helfen, die Notwendigkeit einer Leberbiopsie zu verneinen oder zu bejahen. Sofern kein Karzinom vorliegt, ist er hinsichtlich einer behandlungsbedürftigen Lebererkrankung nicht falsch positiv zu erwarten.

Indikationen:

- Unterscheidung zwischen „lebergesund“ und „leberkrank“ (chronische Lebererkrankungen betreffend),

- Verlaufskontrolle der chronischen HCV- und HBV-Infektion,
- Erfolgskontrolle der antiviralen Therapie bei HCV-Infektionen,
- Differentialdiagnose zwischen prognostisch günstiger Lebersteatose und fortschreitender Steatohepatitis mit Fibrosierung der Leber,
- Überprüfung der Biopsieindikation.

Glossar:

Apoptose: Die Apoptose stellt eine hocheffiziente Form der körpereigenen Abwehrreaktion dar, z. B. nach viraler Infektion. Ihr Name (apo = ab, weg; ptosis = Senkung) stammt aus dem Griechischen und beschreibt den Fall der Blätter im Herbst. Sie stellt (im Gegensatz zur „unkontrollierten“ Nekrose, die über eine Entzündungsreaktion häufig auch das Nachbargewebe schädigt) eine Form des programmierten Zelltods dar, die aktiv von der betreffenden Zelle selbst oder z. B. durch Immunzellen von außen über sog. zelluläre „Todesrezeptoren“ induziert wird. Dabei spielen proteolytische Enzyme, sog. Caspasen, eine zentrale Rolle.

Caspasen: sind eine Gruppe von Proteasen mit einem Cystein im aktiven Zentrum (Cysteinproteasen). Sie spalten Peptidbindungen C-terminal von Aspartat, daher der Name: Caspase (englisch *cysteiny-l-aspartate specific protease*). Sie werden als „Motor“ der Apoptose bezeichnet.

NASH: nichtalkoholische Steatohepatitis. Eigene nosologische Entität, von einer alkoholischen Lebererkrankung auch zur Vermeidung gravierender sozialer und versicherungsrechtlicher Folgen für den Betroffenen abzugrenzen.

Häufigste Ursachen:

- Adipositas,
- Diabetes mellitus,
- Medikamente (z. B. Amiodaron).

Unerkannt ggf. Ursache einer kryptogenen Leberzirrhose.

Untersuchungsmaterial: 1 ml Serum

Referenzbereich: < 200 U/l

Literatur kann im Labor angefordert werden.