



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur systemischen Ubiquitin Freisetzung bei Sepsis
und schwerem Trauma : Charakterisierung und mögliche Funktion**

Autor: Ulrich Krehmeier
Institut / Klinik: Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Majetschak

Das kleine (molekulare Masse: 8.6 kDa), höchst konservierte und in allen eukaryoten Zellen vorkommende Protein Ubiquitin spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation essentieller intrazellulärer Funktionen. Diese Funktionen werden überwiegend über den Ubiquitin-Proteasom-Stoffwechselweg ausgelöst. Mögliche extrazelluläre Funktionen von Ubiquitin sind jedoch noch weitgehend unbekannt. Die Ergebnisse dieser Arbeit legten erstmals nahe, dass extrazelluläres Ubiquitin direkte immunmodulierende Wirkungen aufweist und an der Regulation der Leukozytenfunktion nach schwerem Trauma und bei der Sepsis beteiligt ist.

Zunächst wurden Ubiquitin Konzentrationen im Urin und Serum von Gesunden und erstmalig auch von kritisch Kranken gemessen. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Ubiquitin Serum- und Urinkonzentrationen bei kritisch Kranken. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass exogenes Ubiquitin dosisabhängig und in physiologisch relevanten Konzentrationen die Endotoxin stimulierte TNF- α Produktion des Blutes und isolierter mononukleärer Zellen des peripheren Blutes (PBMNC) hemmt und auch die TNF- α mRNA Expression nach Stimulation mit Endotoxin signifikant herabsetzt.

Durch Neutralisierung des endogenen Ubiquitins mittels verschiedener Antiubiquitin Antikörper konnte ferner die inhibitorische Wirkung von Patientenserum auf die Endotoxin induzierte TNF- α Produktion normalen Blutes aufgehoben und die TNF- α Produktionsfähigkeit des Blutes kritisch Kranker wieder auf physiologische Werte angehoben werden. Mittels Affinitätschromatographie unter Verwendung von Anti-Ubiquitin-Sepharose konnte gezeigt werden, dass Patientenserum seine hemmende Wirkung auf die TNF- α Produktionsfähigkeit normalen Blutes verliert, wenn endogenes extrazelluläres Ubiquitin selektiv aus dem Serum entfernt wird und dass endogenes Ubiquitin ebenso wie exogenes Ubiquitin diese Leukozytenfunktion hemmt.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Ubiquitin zytokinähnliche antiinflammatorische Eigenschaften besitzt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass extrazelluläres Ubiquitin eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Leukozytenfunktion kritisch kranker Patienten besitzen könnte.