

Kathrin Lech-Kaufka
Dr. med. dent.

Untersuchungen zur Arginaseaktivität im Serum bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Munder

Die Aminosäure Arginin und deren Metabolismus spielen eine zentrale Rolle bei zahlreichen inflammatorischen Reaktionen. Arginin wird entweder durch das Enzym Stickstoffmonoxidsynthase zum Folgeprodukt NO abgebaut oder durch das Enzym Arginase zu den Produkten Ornithin und Harnstoff verstoffwechselt. Im Rahmen von unterschiedlichen Entzündungsprozessen und Tumorerkrankungen ist die vermehrte Expression der Arginase sowie die durch sie bedingte konsekutive Arginindepletion wesentlich pathogenetisch beteiligt. Innerhalb der Population humaner Leukozyten des peripheren Blutes wird die Arginase I selektiv und konstitutiv ausschließlich in neutrophilen Granulozyten exprimiert. Die Expression und Aktivität der granulozytären Arginase I ließ sich *in vitro* weder durch pro-inflammatorische noch durch anti-inflammatorische Stimuli modulieren. Im Gegensatz hierzu zeigte sich *in vivo* bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation eine signifikante positive Korrelation der Arginaseaktivität der Granulozyten mit einer therapeutischen Gabe von Glukokortikoiden, nicht aber mit infektiösen inflammatorischen Ereignissen (v. a. Sepsis, Pneumonie, Atemwegsinfekt) oder einer nicht-infektiösen Inflammation (Graft-versus-Host-Erkrankung). Im Rahmen von granulozytärem Zelltod wird die Arginase freigesetzt und gelangt auf diesem Weg ins Blut, wo auch ihre Aktivität gemessen werden kann. Es ergab sich daher die Möglichkeit, neben der zellgebundenen Arginase-Expression insbesondere auch die Serum-Arginase als möglichen Biomarker für verschiedene Arten von Inflammation im humanen Organismus zu verwenden. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit sollte im Serum von Patienten nach allogener Stammzelltransplantation der Einfluss verschiedener inflammatorischer Faktoren auf die Arginaseaktivität untersucht und mit der zellgebundenen Arginaseaktivität in den Granulozyten verglichen werden.

Es zeigte sich, dass die GvHD-Episoden keine signifikante bzw. reproduzierbare Modulation der Arginaseaktivität im humanen Serum verursachten. Im Gegensatz dazu war bei wenigen Patienten die Serum-Arginaseaktivität positiv mit infektiöser Inflammation assoziiert, bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich allerdings keine signifikante Assoziation.

Weiterhin wurde der Einfluss von Glukokortikoiden auf die Arginaseaktivität im humanen Serum untersucht. Es ließ sich ein geringfügiger Anstieg der Arginaseaktivität während einer Glukokortikoidtherapie beobachten und bei Berücksichtigung der täglich verabreichten Dosis zeigte sich auch eine positive Korrelation zwischen der verabreichten Steroidtagesdosis und der an diesem Tag gemessenen Arginaseaktivität im Serum. Diese Ergebnisse korrelieren mit der signifikant positiven Korrelation zwischen einer therapeutischen Steroidapplikation und der zellgebundenen Arginaseaktivität in den humanen Granulozyten.

Weiterhin sollte der Zusammenhang zwischen der Arginaseaktivität im Serum und in den Granulozyten untersucht werden. Es zeigte sich hierbei eine fehlende Assoziation der zellgebundenen granulozytären Arginaseaktivität mit der im Serum gemessenen löslichen Arginaseaktivität.

Auf der Grundlage des im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersuchten Patientenkollektivs können keine Empfehlungen zur Messung der Serum-Arginase I als Biomarker für GvHD bzw. Inflammation im Allgemeinen abgeleitet werden. Hierzu müssen weitergehende Studien mit deutlich größeren Patientenzahlen bzw. mit der Beschränkung auf ein sehr homogenes Studienkollektiv durchgeführt werden.