

Sebastian Helmut Ronellenfitsch

Dr. med.

DMBT1-Gehalt der Muttermilch bei Müttern von früh- und reifgeborenen Kindern in Bezug auf die Morbidität der Neugeborenen

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. J. Pöschl

Deleted in Malignant Brain Tumors 1 (DMBT1) ist ein Tumorsuppressorgen, das 1997 von Mollenhauer erstbeschrieben wurde. Entdeckt wurde es bei Untersuchungen zur Karzinogenese von Hirntumoren (Medulloblastom und Glioblastoma multiforme). Hieraus leitet sich auch der Name ab. Im Verlauf konnten Deletionen im DMBT1-Gen bei diversen weiteren Karzinomen nachgewiesen werden. Das Protein das vom DMBT1-Gen kodiert wird, wird ebenfalls als DMBT1 bezeichnet. Alternative Spleißprodukte sind Glykoprotein 340 und Salivary Agglutinin. DMBT1 wurde inzwischen in vielen humanen Geweben, auch in Epithelzellen der weiblichen Brust, nachgewiesen. Die Hauptfunktionen des Proteins DMBT1 sind seine Aufgaben bei der epithelialen Differenzierung und der angeborenen Immunität. Sein funktioneller Aufbau mit vielen Bindungsarmen ermöglicht es DMBT1 mit verschiedenen Bindungspartnern Interaktionen einzugehen. Besonders hervorzuheben sind unter diesem Aspekt die Bindungsmöglichkeiten mit vielen Mikroorganismen, wie beispielsweise Streptokokkus mutans, und diversen Viren. Die verschiedenen Bindungsmöglichkeiten, mit denen DMBT1 zahlreiche Pathogen-Associated Molecular Patterns binden kann, sowie das Vorhandensein von Scavenger Receptor Cytein Rich Proteindomänen sind die Ursachen dafür, dass DMBT1 als Pattern-Recognition Receptor angesehen wird. Unter Pathogen-Associated Molecular Patterns versteht man Eigenschaften, die alle Mitglieder einer bestimmten Gruppe von Krankheitserregern aufweisen. Die Rezeptoren, die für die Erkennung dieser Eigenschaften verantwortlich sind, werden als Pattern-Recognition Receptor bezeichnet. Im Rahmen seiner Rolle bei der angeborenen Immunität, also als Pattern-Recognition Receptor, war es das primäre Ziel DMBT1 in Muttermilch nachzuweisen. Bislang ist dies in der Literatur noch nicht beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 30 Studienteilnehmerinnen rekrutiert und insgesamt 95 Muttermilchproben gesammelt. Es gelang der Nachweis von DMBT1 in der Muttermilch mittels Western Blot mit zwei verschiedenen, für DMBT1 spezifischen Antikörpern. Für eine weitere und exaktere Quantifizierung der DMBT1-Konzentration in den gesammelten Muttermilchproben (n = 95) wurde ein ELISA-Standard etabliert. Hiermit wurden die Konzentrationsmessungen durchgeführt und es gelang der Nachweis von DMBT1 in allen gesammelten Proben. Die Messwerte reichten von 0,112 µg/ml bis zu 17,98 µg/ml. Es zeigte sich, dass die DMBT1-Konzentration in der

Muttermilch weder mit der Lebenswoche der Neugeborenen noch mit kindlicher Unreife, sprich Frühgeburtlichkeit oder niedriges Geburtsgewicht, korreliert. Ein positiver Zusammenhang konnte lediglich zwischen dem DMBT1-Gehalt der Muttermilch und einer kindlichen Infektion, definiert durch ein CRP-Wert >10 mg/ml im Serum in der ersten Lebenswoche, hergestellt werden. Muttermilch von Kindern mit Infektion hat einen signifikant höheren DMBT1-Gehalt als bei Kindern ohne Infektion. Der Mittelwert der Infektionsgruppe (sechs Kinder) betrug $6,72 \mu\text{g/ml}$, bei der Nicht-Infektionsgruppe (24 Kinder) lag der Wert bei $2,20 \mu\text{g/ml}$. Die DMBT1-Erhöhung in der Muttermilch beruht am ehesten auf einem inflammatorischen Reiz bei der Mutter. In verschiedenen Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass eine lokale Infektion mit einer erhöhten Sekretion von DMBT1 im umgebenden Gewebe einhergehen kann. In unserer Studie spiegelt sich der inflammatorische Reiz bei der Mutter nicht in laborchemischen Veränderungen (beispielsweise einem erhöhten CRP-Wert) wider. Die DMBT1-Konzentration in der Muttermilch kann also möglicherweise eine Erklärung bieten, warum manche Neugeborene trotz negativer Infektanamnese an einer Neugeboreneninfektion erkranken. Die Ursache würde dementsprechend auf einem Infektgeschehen bei der Mutter, das zur Erhöhung der DMBT1-Konzentration in der Muttermilch führt, beruhen. Die DMBT1-Konzentration in der Muttermilch stellt somit einen Bestandteil der Risikoeinschätzung für das Auftreten einer Infektion beim Neugeborenen dar.