

Desiree Werner

Dr. med.

## **Die Rolle von High Mobility Group Box Protein 1 als potentieller Mediator der systemischen Inflammation und als diagnostischer Marker in der nekrotisierenden akuten Pankreatitis**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Einleitung:** Diagnostische und prognostische Parameter sind angesichts der hohen Inzidenz und vielfacher komplizierter Verläufe wichtige klinische Analysefaktoren in der akuten Pankreatitis. Die bekannten und verwendeten Laborparameter sind jedoch im frühen Krankheitsverlauf oft nur unzuverlässig auswertbar oder es fehlt ihnen allgemein an prognostischer Wertigkeit.

HMGB1 ist hier ein weiterer möglicher Mediator, der eine wichtige Rolle der systemischen Reaktion des Organismus bei z.B. Sepsis, Verbrennungen und Traumen spielt und als RAGE-Ligand ein aus nekrotischen Zellen des Pankreas freigesetzter Transmitter, der möglicherweise die schwerwiegende Komplikation des Multiorganversagens mitträgt.

**Material und Methoden:** Die Versuche wurden ausgehend von einem bei männlichen Wistar-Ratten induzierten Modell der akuten ödematösen und nekrotisierenden Pankreatitis durchgeführt. Zur Evaluation der Pankreatitis wurden histologische sowie laborchemische Methoden anhand von gesammelten Blut- und Gewebeproben eingesetzt.

Mittels eines HMGB1-ELISA wurde die portale und systemische Plasmakonzentration gemessen und deren funktionelle Beeinflussung durch pankreatische Proteasen durch Computersimulation, In vitro-Verdau, Western Blot und einen Bioactivity Assay, zum Nachweis der Proteinfragmentation und -denaturierung, untersucht.

Immunhistochemische Untersuchungen galten der Auswertung der zellulären HMGB1-Verteilung innerhalb der Kompartimente sowie der extrazellulären Freisetzungen in Pankreas, Leber und Lunge. Hierzu wurden auch RTq-PCR und Gewebe-ELISA zur HMGB1-Konzentrationsbestimmung in Zytosol und Plasma eingesetzt.

**Ergebnisse:** Konzentrationsbestimmungen im Plasma ergaben einen signifikant höheren HMGB1-Wert bei Tieren mit nekrotischer als bei solchen mit ödematöser Pankreatitis; die höchsten Werte wurden bei Tieren gemessen, die frühzeitig verstarben oder bei denen der Versuch vorzeitig beendet wurde. Hierbei zeigten sich bei ANP auch portal niedrigere Konzentrationen als systemisch. Die systemisch erhöhten Konzentrationen könnten als hepatische HMGB1-Freisetzung gewertet werden.

In in vitro-Versuchen konnte gezeigt werden, dass HMGB1 durch pankreatische Proteasen verdaut und fragmentiert wird und somit das aus dem Pankreas durch Nekrosen freigesetzte HMGB1 an biologischer Wirksamkeit einbüßt.

**Diskussion:** HMGB1 kann auf Grund seiner signifikant erhöhten Plasmakonzentration bei komplizierten Erkrankungen als potentiell prognostischer Marker in der akuten Pankreatitis angesehen werden.

Als unmittelbares Verbindungsglied zwischen lokaler und systemischer Inflammation kann es jedoch nicht sicher gelten, da es durch pankreatische Proteasen verdaut wird und so an biologischer Aktivität einbüßt. Als Komponente der systemischen Reaktion ist es dennoch anzusehen, da die Freisetzung auch über die Leber und mobile Zellen der Immunantwort erfolgen kann. Somit ist es auch möglicher therapeutischer Angriffspunkt.