

Kathrin Plotnicki

Dr. med.

Shigatoxin2a-induzierter Endothelschaden beim hämolytisch-urämischem Syndrom – eine metabolische Analyse zweier Zellmodelle

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Burkhard Tönshoff

Die endotheliale Dysfunktion spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des postenteropathischen hämolytisch-urämischem Syndroms (HUS), das in den meisten Fällen durch Shigatoxin (Stx)-produzierende Escherichia-coli-Stämme ausgelöst wird. □

Zur Identifizierung neuer Behandlungsziele wurde ein metabolisches Hochdurchfluss-Screening durchgeführt, das den Effekt von Stx2a, dem am häufigsten mit HUS assoziiertem Stx-Typ, auf humane glomeruläre mikrovaskuläre Endothelzellen (HRGEC) und humane umbilikale venöse Endothelzellen (HUVEC) untersucht. Die Zellen wurden entweder mit sensitivierendem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), mit Stx2a oder mit einer Sequenz beider Stimulanzen behandelt. Zur Kontrolle dienten unbehandelte Zellen.

Durch eine Kombination von Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie und Gaschromatographie mit Massenspektrometrie konnten 341 Metabolite identifiziert werden. Beide Zelllinien wiesen charakteristische metabolische Reaktionsprofile auf, hatten aber erhöhte Spiegel freier Fettsäuren gemeinsam. Stx2a veränderte vorwiegend die Stoffwechselwege von Nicotinamidadenindinukleotid(NAD)-Kofaktoren und von inflammationsmodulierenden Eicosanoiden, die mit dem Lipidmetabolismus assoziiert sind. In HRGEC bedingte Stx2a eine starke Verminderung von NAD-Derivaten, was zur Depletion des Energiesubstrats Acetyl-Coenzym A und des Antioxidants Glutathion führte. HUVEC reagierten auf TNF- α und Stx2a mit einer gesteigerten Produktion der entgegenwirkenden Eicosanoide Prostaglandin I₂, E₁, E₂ und A₂, während in HRGEC lediglich ein erhöhter Spiegel von Prostaglandin I₂ nachweisbar war.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Störung des Energiemetabolismus und die Depletion von Glutathion zur Stx-induzierten Schädigung des renalen Endothels beitragen und dass die inflammatorische Antwort auf eine Stimulation mit Stx höchst zellspezifisch ausfällt.