

Jing Cui

Dr. med.

Assessment of in vivo ASC speck formation as a putative biomarker in sepsis patients

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Knut Schäkel

Sepsis ist eine schwere lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine Fehlregulation der körpereigenen Abwehrreaktion auf Infektionen hervorgerufen wird. Durch die Verbesserung von Behandlungsmöglichkeiten überleben die meisten Sepsispatienten die anfängliche hyper-inflammatorische Phase, bevor sie in einer protrahierten hypo-inflammatorischen Phase übergehen, welche durch eine signifikante Immunsuppression gekennzeichnet ist. In der späteren Phase können dadurch der primäre Krankheitserreger oder sekundäre nosokomiale Infektionen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen. Um das klinische Ergebnis der Patienten zu verbessern ist es daher von wesentlicher Bedeutung den Immunstatus der Patienten überwachen zu können.

Inflammasome stellen einen wichtigen Signalweg in der Antwort auf eine Sepsis dar und regulieren mindestens zwei Prozesse: (1.) die Maturation und Sekretion der pro-entzündlichen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) sowie IL-18 und (2.) die Induktion von Pyroptose, einer schnellen Form von programmiertem Zelltod. Zentral in der Funktion der meisten Inflammasomkomplexe steht das Adapterprotein ASC („apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain“), welches sich im Ruhezustand diffus im Zytoplasma befindet und sich durch Stimulation zu einem einzigem Punkt (ASC-Speck) zusammenfindet. Mehrere

Studien konnten anhand von Tiermodellen zeigen, dass Inflammasome mit Sepsis assoziiert sind. Es ist jedoch noch weitestgehend unklar welche Funktion Inflammasome in Sepsispatienten haben. Um diese noch offene Frage zu beantworten, wurde in dieser Studie die in vivo Formierung von Inflammasomkomplexen über eine Woche hinweg untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass (1.) der Nachweis von ASC-Specks mittels Durchflusszytometrie in Sepsispatienten möglich ist; (2.) die absolute Anzahl von ASC-Speck positiven Neutrophilen an Tag 1 deutlich erhöht war, wohingegen der Anstieg der absoluten Anzahl sowie der prozentuale Anteil von ASC-Speck positiven Monozyten an Tag 6 und 7 nach Beginn der Sepsis signifikant war; (3.) Patienten mit einer höheren Anzahl ASC-Speck positiven Monozyten eine höhere Überlebensrate aufweisen; (4.) der prozentuale Anteil von ASC-Speck positiven Monozyten mit der Konzentration von Lactatdehydrogenase und der Leukozytenanzahl im Blut an Tag 5, 6 und 7 korreliert, was darauf hindeutet, dass die Aktivierung von Inflammasomen in der späten Phase der Sepsis durch Gewebsverletzungen verursacht wird, und (5.) die Verschiebung des Immunstatus von hyper-inflammatorisch zu hypo-inflammatorisch wenige Tage nach Beginn der Sepsis auftritt (vor Tag 6) und dass Tag 6 ein wichtiger Zeitpunkt für die Wiederherstellung der Immunfunktion darstellt.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Inflammasome eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Sepsis spielen. Die Frequenz von ASC-Speck positiven Monozyten an Tag 6 könnte als zukünftiger Biomarker für die Mortalität von Sepsispatienten dienen.