

Anja Osberghaus

Dr. med

Dysregulation potentieller Schlüsselproteine während akuter Hantavirusinfektion

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktorvater: Prof. Dr. med Martin Zeier

Das Hantavirus ist ein RNA-Virus aus der Ordnung der Bunyavirales. Die Mehrzahl der Krankheitsfälle in Deutschland wird durch Hantaviren der Spezies Puumalavirus ausgelöst und führt zu einem Krankheitsbild aus dem Formenkreis der hämorrhagischen Fieber, der Nephropathia epidemica, welche von einer grippeähnlichen Allgemeinsymptomatik sowie der Entwicklung eines akuten Nierenversagens geprägt ist. Die Therapie bleibt bisher auf symptomatische Maßnahmen beschränkt. Trotz des meist milden Krankheitsverlaufs machen ansteigende Fallzahlen sowie teilweise auftretende schwerwiegende Komplikationen die Erkrankung zu einem Thema von großem wissenschaftlichen sowie klinischen Interesse.

Zu den zentralen Aspekten der bisher nicht vollständig verstandenen Pathophysiologie der Erkrankung gehören eine endotheliale Dysfunktion mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität sowie ein akutes Nierenversagen, zu dem sowohl glomeruläre als auch tubuläre Schädigungsmuster beitragen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in einer Untersuchung der Regulation unterschiedlicher Proteine bei Patienten mit akuter Puumalavirus-Infektion, die als Schlüsselproteine oder Marker des Krankheitsverlaufs in Frage kommen.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe von ELISA-Assays eine erhöhte Konzentration des Proteins Angiopoietin-2 sowie eine erniedrigte Konzentration von Angiopoietin-1 im Plasma eines Patientenkollektivs mit akuter Puumalavirus-Infektion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen. Die Dysregulation der beiden Proteine war zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf am ausgeprägtesten und korrelierte mit den klinischen Parametern Serum-Kreatinin, CRP, Serum-Albumin und Thrombozytenzahl. Ang-1 und Ang-2 tragen als funktionelle Gegenspieler zur Regulation der Endothelintegrität bei; die hier generierten Daten weisen auf einen aktiven Beitrag der Angiopoietin-Dysregulation zur Entstehung der endothelialen Dysfunktion und der Ausprägung der klinischen Symptomatik bei akuter Hantavirusinfektion hin. Darüber hinaus scheint die Veränderung der Angiopoietin-Regulation auch zur Pathogenese des akuten Nierenversagens beizutragen, eine Angiopoietin-vermittelte Beeinträchtigung der glomerulären Endothelzellen, der Podozyten-Schlitzmembran und/oder des tubulointerstitiellen Systems wären mechanistisch denkbar.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Konzentration des Proteins Periostin im Serum eines Patientenkollektivs mit akuter Puumalavirus-Infektion sowie einer gesunden Kontrollgruppe bestimmt. Die Periostin-Konzentrationen der Versuchsgruppe unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. Periostin kann im Kontext der Progression des akuten Nierenversagens zur chronischen Niereninsuffizienz profibrotische Signalkaskaden

induzieren und wurde als Marker irreversibler Schädigungsmuster vorgeschlagen. Die fehlende Dysregulation beim vorliegenden Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Messungen weist darauf hin, dass es im Zuge des Hantavirus-assoziierten Nierenversagens nicht zur Induktion dieser Signalkaskaden kommt und eine vollständige Ausheilung möglich ist.

Im dritten Teil der Arbeit wurde mit Hilfe eines Proteome Profilers ein Screening nach weiteren dysregulierten Proteinen im Urin eines Patientenkollektivs mit akuter Puumalavirus-Infektion durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine Erhöhung mehrerer Zytokine im Urin des Patientenkollektivs; eine Induktion des Immunsystems im Sinne eines Zytokinsturms könnte daher zur Pathogenese der Erkrankung beitragen. Weiterhin konnte eine Erhöhung der tubulären Marker Lipocalin-2, KIM-1 sowie TFF-3 nachgewiesen werden, was allgemein auf eine Schädigung des Tubulussystems hinweist; KIM-1 sowie TFF-3 könnten im hier untersuchten Kontext außerdem regenerationsfördernd auf Tubulusepithelzellen wirken. Die Ergebnisse des Screenings zeigten zudem eine Erhöhung des Proteins DPPIV im Urin des Patientenkollektivs, dieses könnte aufgrund eines glucose-unabhängigen nephroprotektiven Effektes im Kontext der akuten Hantavirusinfektion ein vielversprechendes Ziel weiterer klinischer Untersuchungen sein.

Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit bei Patienten mit akuter PUUV-Infektion eine systemische gegensinnige Dysregulation der Proteine Angiopoietin-1 und -2 nachweisen, die einen direkten Zusammenhang zur Schwere des klinischen Verlaufs zu haben scheint. Das Protein Periostin war nicht signifikant verändert und scheint als Marker für die Schwere des klinischen Bildes nicht geeignet zu sein, eine gewisse prognostische Bedeutung bezüglich profibrotischer Signalkaskaden im Nierenparenchym erscheint jedoch gegeben. Als weitere vielversprechende Schlüsselproteine der akuten PUUV-Infektion konnten unter anderem die Proteine TFF-3 und DPPIV identifiziert werden. Die vorliegende Arbeit konnte somit sowohl direkte Hinweise auf einen Angiopoietin-abhängigen Pathomechanismus als auch auf mögliche weitere involvierte Schlüsselproteine geben.