

Katharina Bomans

Dr. sc. hum.

Individuelle und generationsübergreifende immunologische Spätfolgen einer überstandenen Sepsis

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Alexander Weigand

Die "Sepsis-induzierte Immunsuppression" ist gekennzeichnet durch einen persistierenden antiinflammatorischen Status des Immunsystems postseptischer Patienten. Die Konsequenz ist eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten sekundärer, häufig opportunistischer Infektionen zusammen mit einer erhöhten Mortalitätsrate dieser Patienten.

Die Mechanismen, die dem immunsuppressiven Phänotyp zugrunde liegen, sind bisher noch weitgehend ungeklärt, aber die Beteiligung epigenetischer Reprogrammierung von Immunzellen oder bereits sogar der hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen der Immunzellen wird hypothetisiert. Analog kann sich eine durch verschiedene Stressoren in den Zellen der Keimbahn manifestierte epigenetische Signatur auch auf die Nachkommen übertragen. Die Sepsis, als Immunpathologie, stellt mit ihrem schweren Krankheitsverlauf einen solchen dramatischen Stressfaktor für den Organismus dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war aufzuklären, auf welchem molekularen Weg sich die Spätfolgen einer Sepsis im Individuum über einen so langen Zeitraum manifestieren und aufzudecken, ob es ein epigenetisches „Erbe“ der Sepsis gibt, welches die Immunfunktion der Nachkommen verändert.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen erstmals, dass eine Sepsis einen Zustand trainierter Immunität auf zellulärer Ebene in naiven Knochenmarkmonozyten induziert. Dies geschieht durch eine Erhöhung der basalen Glykolyse, einhergehend mit einer transkriptionellen Reprogrammierung von Genen, die in den Metabolismus und in die Immunantwort involviert sind. Das Resultat ist die verstärkte Responsivität der Zellen auf einen zweiten Stimulus. Zusätzlich induziert eine Sepsis eine Verschiebung der Hämatopoese in Richtung der myeloiden Linie.

Des Weiteren demonstrieren die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Sepsis Einfluss auf die männliche Keimbahn nimmt und dort zu einer epigenetischen Reprogrammierung des Spermienmethyloms führt. Diese Änderungen werden auf die Nachkommen übertragen und führen dort zu einer erhöhten postnatalen Mortalität, sowie zu einer Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung. Als immunologische Konsequenz zeigen männliche Nachkommen

postseptischer Väter eine gestörte systemische und pulmonale Immunreaktion und sind daher anfälliger für bakterielle und fungale Infektionen.

Die Ergebnisse widerlegen zum einen die aktuelle Hypothese einer globalen Immunsuppression auf zellulärer Ebene und eröffnen zum anderen gleichzeitig neue Perspektiven im Bereich der epigenetischen, intergenerationalen Vererbung immunologischer Veränderungen durch eine Sepsis.

Somit unterstreichen die Daten dieser Arbeit die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen der postseptischen Immunreaktionen, um die molekularen Veränderungen besser zu verstehen und möglicherweise in ein therapeutisches Konzept für die klinische Anwendung umzuwandeln.