**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**
**Medizinische Fakultät Mannheim**
**Dissertations-Kurzfassung**

# Über die Rolle von im Plasma gelösten Immuncheckpoint-Proteinen in der Sepsis

Autor: Noah Schäfer
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerzmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. H. A. Lindner

In dieser Arbeit wurden die Rolle von im Plasma gelösten Checkpoint-Proteinen in der Sepsis untersucht sowie deren Eignung als Biomarker mit diagnostischem Potential evaluiert. Hierzu wurden aus einer Studienpopulation von 101 Intensivpatienten verschiedene Untergruppen gebildet und in diesen Untergruppen Konzentrationsmessungen für zunächst 16 Checkpoint-Proteine durchgeführt. Im Vergleich zweier Gruppen von Polytrauma-Patienten, von denen eine im Beobachtungszeitraum eine Sepsis entwickelte und die andere Sepsis-frei blieb. Hier konnte unter anderem HVEM als ein Protein identifiziert werden, das in den beiden Gruppen bereits im Zeitraum vor der Diagnosestellung einer Sepsis in signifikant unterschiedlicher Plasmakonzentration vorlag. Weiterhin wurde in diesen beiden zuvor genannten Studiengruppen eine Längsschnittanalyse der Plasmakonzentrationen mittels hierarchischer Modellierung durchgeführt. Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich hier für BTLA ein unterschiedlicher Zeittrend in den beiden Gruppen.
Im Anschluss wurden für die übrigen Individuen aus der Studienpopulation ebenfalls Gruppen gebildet und die Plasmakonzentration von neun ausgewählten Checkpoint-Proteinen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemessen. Es konnte für HVEM auch hier ein Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten mit einem Übergang zur Sepsis und solchen, die Sepsis-frei geblieben waren, festgestellt werden. Dieser statistisch signifikante Unterschied verhielt sich jedoch entgegengesetzt zu dem Unterschied in den beiden Gruppen der Polytrauma-Fälle, in denen sie Sepsis-Fälle eine erniedrigte Konzentration von HVEM im Plasma zeigten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass eine potentiell protektive Immunsuppression nach Traumata durch HVEM vermittelt werden könnte.
Weiter wurde in dieser Arbeit die Expression der Checkpoint-Proteine auf mRNA-Ebene in CD15+ Granulozyten bestimmt. Hier schien die Expression von HVEM gleichgerichtet mit der Plasmakonzentration zu verlaufen, was diesen Zelltyp als potentielle Quelle von löslichem HVEM identifiziert.
Durch die parallele Analyse verschiedener Checkpoint-Proteine kommt es zum Problem falsch positiver Ergebnisse durch multiples Testen. Dieses wurde mittels des Benjamini-Hochberg-Verfahrens deutlich verringert.