

Laura Mertes
Dr. med.

Benfotiamin verhindert die Schädigung humaner peritonealer Mesothelzellen nach Inkubation mit Peritonealdialyselösung

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Vedat Schwenger

Eine intakte Peritonealmembran ist eine wichtige Voraussetzung für den Behandlungserfolg bei Peritonealdialyse (PD). Durch strukturelle und funktionelle Veränderungen der Peritonealmembran kommt es im Laufe der Behandlungszeit zu einer Verminderung der Ultrafiltrationsrate und folglich zu einer Beschränkung dieser Methode auf eine Behandlungsdauer von ca. 5-7 Jahren. Die Schädigung der Peritonealmembran äußert sich in einer vermehrten Expression peritonealer Marker für Fibrose, Neoangiogenese und Inflammation. Als Hauptauslöser für diese pathologischen Reaktionen gelten die hohe Glukosekonzentration und die Glukose-Degradationsprodukte (GDP) in den Peritonealdialyselösungen (PDL). Die vermehrte Bildung von „advanced glycation endproducts“ (AGE) durch Glukose und GDP ist dabei ein entscheidender Pathomechanismus in der Erforschung der peritonealen Schädigung. Aus diesem Grund kommt der Entwicklung innovativer peritoneal- protektiver Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu. Benfotiamin (BF) kann dabei eine wichtige Rolle spielen. Es ist bekannt, dass BF durch Aktivierung der Transketolase (TK) diabetische Komplikationen, wie diabetische Retinopathie durch eine Reduktion der AGE-Akkumulation, verringern kann. Inwieweit BF auch bei PD eine protektive Rolle einnehmen kann, ist noch unklar. Ziel dieser Arbeit war folglich herauszufinden, ob BF die peritoneale Schädigung durch PDL im Zellkulturmodell von humanen peritonealen Mesothelzellen (HPMC) vermindert.

Für die Versuchsreihe wurden primäre HPMC aus humanem Omentum Majus isoliert und mit glukosehaltiger PDL 1,5% oder 3,9% oder Kontrolllösung 48 h inkubiert. 50 µM BF wurde allen drei Gruppen hinzugesetzt, sodass ein Vergleich ± BF ermöglicht wurde. Mittels Immunfluoreszenz und Western-Blot wurde die Expression von Transketolase (TK), RAGE, endotheliale NO-Synthase (eNOS), Vimentin, Aktin, und ZO-1 untersucht, sowie ein Wundheilungs-Assay und IL-6 ELISA durchgeführt.

Dabei zeigte sich, dass BF die TK-Expression von HPMC erhöht, während sowohl die RAGE-, als auch die eNOS-Expression verringert wird. Eine verminderte Anlagerung von dicken Aktinfasern entlang des Zellkortex, sowie eine verminderte Vimentinexpression in HPMC unter BF-Substitution konnten ebenfalls beobachtet werden.

Mit dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass BF-Substitution die Schädigung von HPMC unter PDL-Inkubation vermindert. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob BF als Präventivmedikament in der PD eingesetzt werden kann.