

- Zusammenfassung -

Jan Niklas Thon
Dr. med.

Epigenetische Mechanismen der Monozytendysfunktion in der Sepsis

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Alexander Weigand

Die postoperativ erworbene Sepsis gehört noch immer zu den gefürchtetsten Komplikationen der modernen Intensivmedizin. Es ist aus der Literatur bekannt, dass der Verlust von HLA-DR Rezeptoren auf der Oberfläche Antigenpräsentierender Zellen eine dysregulierte Immunantwort begünstigt und dass CTCF als übergeordneter Regulator der Chromatinstruktur eine tragende Rolle in der Transkription von MHC-II Genen zu spielen scheint. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, bei Patienten mit einer postoperativen Sepsis im Verlauf der Erkrankung zu mehreren Zeitpunkten die Anreicherung von CTCF in der MHC-II Region zu untersuchen und eine potenzielle Assoziation mit der Expression von MHC-II Genen und der Funktionalität zirkulierender Immunzellen aufzuzeigen. Für die Arbeit wurden neun Patienten mit einer postoperativen Sepsis anhand von Alter, Geschlecht und Art der Operation mit neun Kontrollpatienten gematcht und Blutproben entnommen. Durch ELISA wurden Zytokinlevel im Plasma und nach Vollblutstimulation bestimmt und mittels Durchflusszytometrie die HLA-DR Expression auf Monozyten ermittelt. Nach Monozytenseparation wurde eine Chromatinimmunopräzipitation zur Bestimmung der CTCF-Bindungen innerhalb der MHC-II Region durchgeführt und RNA anschließend für weitere Genexpressionsanalysen isoliert. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Sepsis mehr CTCF Bindungen innerhalb der MHC-II Region auftraten als bei Kontrollpatienten. Dies war mit einer verminderten Transkription von klassischen MHC-II Genen wie HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DPA1 und HLA-DPB1 sowie CIITA assoziiert. Zudem konnte beobachtet werden, dass die gesteigerte Rate an CTCF Bindungen bei Patienten mit postoperativer Sepsis über den Beobachtungszeitraum von sieben Tagen signifikant erhöht blieb, während die Genexpression der MHC-II Gene weiterhin stagnierte. Auch konnte gezeigt werden, dass es bei den Patienten, die ein Jahr nach überstandener Sepsis nicht verstorben waren, im Beobachtungszeitraum der Studie zu einem Anstieg von CIITA innerhalb von sieben Tagen kam und dass ein Anstieg von CIITA prognostisch gut für das Langzeitüberleben von Sepsispatienten zu sein scheint. Weitere klinische Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind nötig, um zu verifizieren, ob und

wie CIITA im klinischen Alltag zur Risikostratifizierung bei Patienten mit postoperativer Sepsis eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen außerdem erstmals eine differenzierte und anhaltende Änderung der CTCF Bindungen innerhalb der MHC-II Region bei Patienten nach postoperativer Sepsis im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe. Diese Änderung geht mit einer veränderten Genexpression mehrerer klassischer MHC-II Gene einher. CTCF und seine Rolle in der Modulation der MHC-II Gene auf transkriptioneller Ebene könnte eine Erklärung für die Immunparalyse im Krankheitsverlauf der Sepsis darstellen. Weiterführende Untersuchungen sind nötig um die Grundpfeiler der jetzigen Sepsistherapie, bestehend aus Sanierung des septischen Fokus, kardiozirkulatorischer Stabilisierung und früher antimikrobieller Behandlung, zukünftig um eine zielgerichtete Therapie der Immunparalyse bei postoperativen Patienten zu ergänzen.