

Lokale und systemische Transkriptionsmuster der Inflammation: Die Lunge als Ausgangs- und als Zielorgan der Sepsis

¹M. Weber, ²S. Lambeck, ³M. Kohl, ⁴U. Maus und ¹M. Bauer

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinik Jena; ² Abteilung für Bioinformatik, Hans-Knöll-Institut Jena; ³ Lehrstuhl für Stochastik, Universität Bayreuth; ⁴ Experimentelle Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

Fragestellung

Die transkriptomischen Signaturen in Lunge, Leber, Milz und zirkulierenden Leukozyten in einem grampositiven pneumogenen Infektionsmodell wurden mit denen eines polymikrobiellen Peritonitismodells der Maus bezüglich Infektionsfokus und –art verglichen. Bei der isolierten Betrachtung zweier häufig betroffener Organe konsekutiver Organversagen bei Sepsis (Lunge und Leber) sollte untersucht werden, ob sich zusätzliche Besonderheiten in der Funktion als „Remote“ Organ darstellen [1].

Methodik

Weibliche C57/BL6 Jackson Mäuse (8 Wochen alt) wurden auf folgende experimentelle Gruppen aufgeteilt: fäkale Peritonitis durch intraperitoneale Injektion von 200µl einer humanen Faecessuspension (10^7 KBE/Maus) oder pneumogene Infektion durch intratracheale Injektion des hochvirulenten Stammes *Streptococcus pneumoniae Serotyp 2 (D39)* (10^5 KBE/Maus), sowie adäquate Kontrollgruppen. Die Organ- und Blutentnahme erfolgte nach jeweils 6 ($n = 4$) und 24 ($n = 4$) Stunden. Für die Genexpressionsanalysen wurden „Whole-Genome BeadChips“ (Mouse WG-6 v2.0) der Firma Illumina® verwendet. Die erhaltenen Expressionsmuster wurden mit hierarchischer Clusteranalyse und der Software „Gene Expression Dynamics Inspector“ (GEDI) v2.1 [2] gruppiert. Weiterhin wurden die Daten mit einer „Gene Set Enrichment Analyse“ (GSEA) auf signifikante Anreicherung von Transkripten für Proteine aus definierten Signal- oder Stoffwechselwegen der „Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes“ (KEGG) untersucht.

Ergebnisse

Beim Vergleich aller Organe zeigten sich unterschiedliche Transkriptionsmuster bezüglich der beiden Erkrankungsmodelle, wobei eine überwiegend organspezifische Gruppierung für die Pneumonie und eine zeitspezifische Gruppierung für die Peritonitis vorlag (Abb. 1). Für alle Organe stellte sich eine transiente Aktivierung des Toll-like-Rezeptor-Signalweges (TLR) auf Transkriptomebene dar (Abb. 2). Für Pneumonie konnte zudem organübergreifend eine verminderte Expression der für ribosomale Bestandteile codierenden Gene beobachtet werden. In der Leber war eine pneumoniespezifische Hochregulation von Genen, welche für Schlüsselenzyme der Steroidbiosynthese kodieren erkennbar.

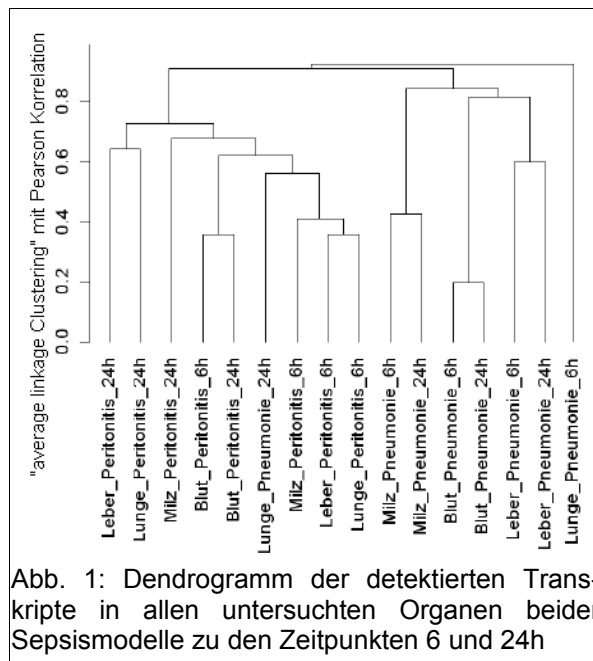


Abb. 1: Dendrogramm der detektierten Transkripte in allen untersuchten Organen beider Sepsismodelle zu den Zeitpunkten 6 und 24h

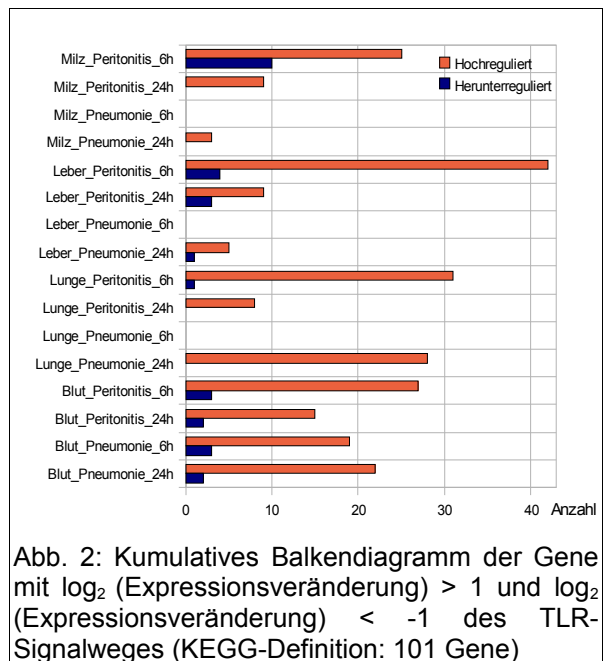


Abb. 2: Kumulatives Balkendiagramm der Gene mit \log_2 (Expressionsveränderung) > 1 und \log_2 (Expressionsveränderung) < -1 des TLR-Signalweges (KEGG-Definition: 101 Gene)

Interpretation

Im Rahmen etablierter muriner Inflammationsmodelle konnte gezeigt werden, dass prinzipielle Unterschiede organspezifischer transkriptomischer Signaturen zugunsten einer infektionsartspezifischen Signatur verschoben werden. Ein Ausnahmeorgan stellt hierbei die Lunge dar. Diese zeigt eine weitestgehend vom Infektionsfokus unabhängige Reaktionsweise auf Schädigungen, so dass die Transkriptionsmuster hauptsächlich durch einwandernde Zellen im Rahmen der Immunreaktion geprägt erscheinen. Die Leber bietet durch ihre Funktion als Stoffwechselorgan ein breiteres Reaktionsspektrum. So konnte z.B. das Vorliegen einer infektionsspezifischen Regulation von Stoffwechselwegen im „Remote“ Organ Leber bei Pneumonie dargestellt werden. Der im Rahmen der angeborenen Immunreaktion aktivierte TLR-Signalweg könnte durch differenzierte Auslösung der proinflammatorischen, chemotaktischen sowie T-Zell stimulierenden Effekte in den jeweiligen Organen und verschiedenen Konditionen unterschiedliche Reaktionsweisen hervorrufen. Zusätzliche Untersuchungen hinsichtlich möglicher Organprotektion bei Sepsis sollten diese Unterschiede berücksichtigen.

Literatur

1. Ciel I, Opal SM. **Molecular biology of inflammation and sepsis**: A primer. Crit Care Med 2009; 37(1): 1-14.
2. Guo Y, Eichler GS, Feng Y, Ingber DE, Huang S. Towards a holistic, yet gene-centered analysis of gene-expression profiles: A case study of human lung cancers. J Biomed Biotech 2006; 2006(5): 69141-11.

Korrespondenzadresse: martina.weber@med.uni-jena.de