



Dr. med. Sina M. Coldewey, Ph. D.

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Forschungspreis der Charlotte Lehmann-Stiftung

Kurzfassung des Forschungsprojektes

Modeling hemolytic-uremic syndrome: In-depth characterization of distinct murine models reflecting different features of human disease

Bereits publiziert in
Front Immunol 2018;9:1459.
DOI: 10.3389/fimmu.2018.01459

Fragestellung: Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) tritt als lebensbedrohliche Komplikation einer Infektion mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) auf. Pathogenetisch spielt eine durch Shiga-Toxine (Stx1/Stx2) vermittelte thrombotische Mikroangiopathie eine bedeutende Rolle. Sie führt zu hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen. Die Durchführung prospektiver klinischer Studien ist aufgrund der niedrigen Inzidenz des HUS erschwert. Daher sind für die Aufklärung molekularer Mechanismen und für die Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze gut charakterisierte, reproduzierbare Tiermodelle erforderlich.

Methodik: Stx2 wurde mittels chromatographischer Verfahren aus einem EHEC-Patientenisolat isoliert und Mäusen einmalig in hoher Dosis oder wiederholt in niedriger Dosis verabreicht. Blut- und Nierengewebeproben wurden nach 3 bzw. 7 Tagen mittels biochemischer, immunologischer und histologischer Verfahren, Light-Sheet-Fluoreszenzmikroskopie, Elektronenmikroskopie sowie Genexpressionsanalysen vergleichend analysiert.

Ergebnisse: Die Gabe von Stx2 führte bei allen Tieren zu klinischen Krankheitszeichen, thrombotischer Mikroangiopathie, intravasaler Hämolyse, renalem Endothelzellverlust, Tubulusschäden und funktionell zu akutem Nierenversagen. Im akuten 3-tägigen Modell hatten die Tiere einen ausgeprägten Volumenmangel trotz Substitution von balancierter Elektrolytlösung. Nur im 7-tägigen Modell trat renal eine Aktivierung des Komplementsystems, eine Invasion von Immunzellen sowie eine Erhöhung von Markern für Apoptose und Proliferation auf.

Interpretation: Es wurden zwei Nagermodele des HUS etabliert, bei denen thrombotische Mikroangiopathie, Hämolyse und Nierenversagen als wichtigste klinische Merkmale der humanen Erkrankung auftreten und mit denen eine weitere Aufklärung der Krankheitsentstehung sowie Therapiestudien ermöglicht werden. Während intrarenale Veränderungen hauptsächlich zur Pathophysiologie des subakuten Modells beitragen, spielt die Hypovolämie als prärenal Pathomechanismus im Akutmodell eine wichtige Rolle.

Curriculum Vitae

Geburtsdatum und -ort:	29.05.1979 in Westerstede
Studium:	1998–2005 Humanmedizin, Med. Hochschule Hannover 2010–2013 Postgraduales Studium, London
Promotion:	2005 Dr. med., Med. Hochschule Hannover 2013 Ph. D., University of London
Facharztanerkennung:	2010 Facharztbezeichnung Anästhesiologie Zusatzbezeichnung Notfallmedizin, Intensivmedizin
Derzeitige Tätigkeit:	Kommissarische Leiterin der Sektion Anästhesie / Leitende Oberärztin Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena
Wissenschaftliche Preise / Stipendien:	2015 Fresenius-Stipendium der DGAI 2014 Hanse-Promotionspreis Intensiv- und Notfallmedizin 2013 Günther Schlag Memorial Award, European Shock Society 2012 New Investigator Travel Award, American Shock Society 2005 Promotionspreis der Gesellschaft der Freunde der Med. Hochschule Hannover
Sonstiges:	Leiterin der Nachwuchsforschergruppe Translational Septomics des Zentrums für Innovationskompetenz Septomics