



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

**Transkriptionsfaktor ATF3 zur Differenzierung der Sepsis? Besteht die  
Sepsis aus unterschiedlichen Entitäten?**

Hoetzenecker, Wolfram

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-91696>  
Journal Article

Originally published at:

Hoetzenecker, Wolfram (2013). Transkriptionsfaktor ATF3 zur Differenzierung der Sepsis? Besteht die Sepsis aus unterschiedlichen Entitäten? *Intensiv-News*, (5):12-13.

# Besteht die Sepsis aus unterschiedlichen Entitäten?

Neuere Publikationen deuten darauf hin, dass unter der Diagnose „Sepsis“ ganz unterschiedliche Entitäten subsumiert werden, die sich maßgeblich in der Pathogenese unterscheiden (*Hoetzenecker W; Nature Med 2011; 18:128*). So kennen wir heute die Begriffe der Endotoxinämie, Septikämie, SIRS, Sepsis und die postseptische Phase, die sich teils im klinischen Bild überlappen und ähneln, aber durch unterschiedliche Ursachen und zellbiologische Abläufe im Körper charakterisiert sind.

Kürzlich publizierten wir eine Arbeit in der Zeitschrift *Nature Medicine*, in welcher ein stressabhängiger Transkriptionsfaktor beschrieben wird, der erstmalig zwischen den unterschiedlichen „Entitäten“ der Sepsis diskriminieren kann (*Hoetzenecker W; Nature Med 2011; 18:128*). Diese Arbeit untersuchte in verschiedenen Modellen der Sepsis die immunologischen Abläufe während der Endotoxinämie, Septikämie und postseptischen Phase und beschreibt die divergente Wirkung des Transkriptionsfaktors ATF3 (activating transcription factor 3) in diesen Modellen. Dabei spielt der Signalweg der Toll-like-Rezeptoren (TLR) eine wichtige Rolle.

### Die TLR – ein wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunabwehr

Die Fähigkeit des menschlichen Organismus, Mikroben (z. B. Bakterien, Viren) zu erkennen und mittels einer Entzündungsreaktion zu bekämpfen, wird u. a. durch eine einzelne Klasse von Rezeptoren vermittelt – den Toll-like-Rezeptoren (TLR). Dabei erkennt das angeborene Immunsystem (innate immunity) mittels TLR so effektiv pathogene Keime, dass eine Infektion meist ohne die Aktivierung der erworbenen Immunabwehr (adaptive immunity) vonstatten geht.

Die immunologische Funktion der TLR blieb lange Zeit unbekannt – vielleicht auch, weil das System der TLR so effi-

zient funktionierte; schließlich führten verschiedene Defekte in der Funktion der TLR Mitte der neunziger Jahre zu ihrer Entdeckung:

C3H/HeJ-Mäuse sind resistent gegen einen Endotoxin-vermittelten Schock, d. h., injiziert man diesem speziellen Mäusestamm das bakterielle Membranbestandteil LPS, so überleben sie im Gegensatz zu Wildtyp-Mäusen (*Sultzzer BM; Nature 1968; 219:1253*).

Überraschenderweise sind aber gerade C3H/HeJ-Mäuse vor einer Infektion mit lebenden Bakterien (z. B. *S. typhimurium*) schlecht geschützt und weisen eine hohe Mortalität auf. Eine Erklärung für dieses Phänomen lieferte die Entdeckung, dass C3H/HeJ-Mäuse einen Defekt im TLR4 aufweisen, welcher für die Erkennung von LPS wichtig ist (*Poltorak A; Science 1998; 282:2085*).

Anhand dieses Beispiels stellt sich nun die kritische Frage, wo und wie die molekulare Resistenz gegenüber verschiedenen Pathogenen, wie z. B. Bakterien, reguliert wird. Diese Regulation hat große biologische Relevanz, da eine zu schwache, aber auch eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegenüber diversen Stimuli in beiden Fällen den Tod des Organismus zur Folge haben kann.

### ATF3 – ein regulierender Faktor im TLR-Signalweg

ATF3 gehört zur Familie der ATF/CREB-Transkriptionsfaktoren und wird durch eine Vielzahl physiologischer und pathologischer Stimuli (z. B. Zellstress) induziert. In Abhängigkeit vom untersuchten Zelltyp und Stimulus ist ATF3 sowohl als Aktivator als auch als Suppressor auf transkriptioneller Ebene beschrieben. Die exakte biologische Rolle von ATF3 wird noch nicht genau verstanden. Kürzlich zeigte Gilchrist et al., dass ATF3 eine LPS-vermittelte Aktivierung über TLR4 blockieren kann und beschrieb somit erstmals eine immunologi-

sche Funktion von ATF3 (*Gilchrist M; Nature 2006; 441:173*).

Mittels Computermodellen wurden ATF3-bindende Stellen in den Promotorbereichen für das IL-6- und das IL-12-Gen identifiziert. ATF3 verhindert dabei die Bindung von Nf- $\kappa$ B an deren Promotorbereiche durch eine Blockade der Acetylierungsstellen der Histone. Weiters konnte Gilchrist et al. zeigen, dass ATF3-defiziente Mäuse innerhalb kürzester Zeit an einer LPS-induzierten Endotoxinämie sterben. Im Gegensatz dazu überleben Kontrollmäuse mit funktionsfähigem ATF3 den TLR-induzierten Schaden.

### Reaktive Sauerstoffradikale (ROS)

O<sub>2</sub>- und andere Sauerstoffverbindungen, welche organische Moleküle modifizieren können, werden heutzutage unter dem Begriff „reaktive Sauerstoffradikale“ (ROS) zusammengefasst. Während ihre Bedeutung im Alterungsprozess der Zelle und bei dem „respiratory-burst“ der Phagozyten gut dokumentiert ist, ist die Rolle von ROS in der Regulation verschiedener Immunantworten weitgehend unklar. ROS entstehen in großen Mengen im Verlauf von bakteriellen Infekten und gelten als sogenannte „Gefahrensignale“, welche zu einer Ausreifung von DZ führen. Genetische Studien haben gezeigt, dass die Induktion einer T-Zellantwort vom Th1- und Th17- oder Th2-Phänotyp in enger Beziehung zu Genen, welche die Funktion von Sauerstoffradikalfängern regulieren, stehen. Zudem wurde gezeigt, dass ROS mit dem TLR-Signaltransduktionsweg interagiert und so maßgeblich an der Deviation des T-Zellphänotyps beteiligt ist.

### ROS und ATF3 – ein Regulationsnetzwerk in der Sepsis und postseptischen Phase

In der angeführten Arbeit wird gezeigt, dass eine Verminderung von Gluthation, dem wichtigsten zellulären Redox-Puf-



fer, zu einem Anstieg von freien Sauerstoffradikalen, dem sogenannten Zellstress, führt.

Interessanterweise produzierten Zellen, welche erhöhte ROS-Spiegel aufweisen, deutlich weniger Zytokine (IL-6, IL-12, TNF). Diese verminderte Produktion korrelierte signifikant mit einer gesteigerten Transkription des Stress-regulierten Transkriptionsfaktors ATF3. In weiteren Experimenten wurde der molekulare Signalweg genauer aufgeschlüsselt (siehe Abbildung).

Um die funktionelle Relevanz dieser *in vitro*-Experimente zu überprüfen, wurde eine septische Endotoxinämie durch eine intraperitoneale Injektion von LPS induziert. Dabei zeigte sich, dass ATF3, welches durch erhöhte ROS-Spiegel induziert wird, vor einer LPS-vermittelten Endotoxinämie schützt.

Im Gegenteil dazu fand sich in nachfolgenden Experimenten, dass vermehrtes ATF3, welches die Produktion bestimmter Zytokine unterdrückt, die Mortalität im Tiermodell verschiedener bakterieller und fungaler Infektionen erhöht.

Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass ATF3 eine wichtige Rolle in der Bestimmung der molekularen Resistenz gegenüber Pathogenen innehat. Zudem beeinflussen Zellstress und ATF3 die Mortalität in einem Tiermodell der postseptischen Immunsuppression.

Dies ist von klinischer Bedeutung, da die postseptische immunsuppressive Phase von einer zunehmenden Mortalität gezeichnet ist und künftig eine wichtige Rolle in dem Management postseptischer Patienten spielen wird.

Zuletzt wurden, aufbauend auf den Ergebnissen aus den Tierexperimenten, ATF3, IL-6 und GSH-Spiegel von septischen Patienten an unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt. Dabei zeigte sich eine enge Beziehung zwischen GSH, ATF3 und IL-6 auch beim Menschen.

### Nützen oder schaden Antioxidantien während der Sepsis?

Die Rolle von Antioxidantien (z. B. N-Acetyl-Cystein-NAC) in der Behandlung der Sepsis wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Arbeit aus der Zeitschrift *Nature Medicine* wurden eindeu-

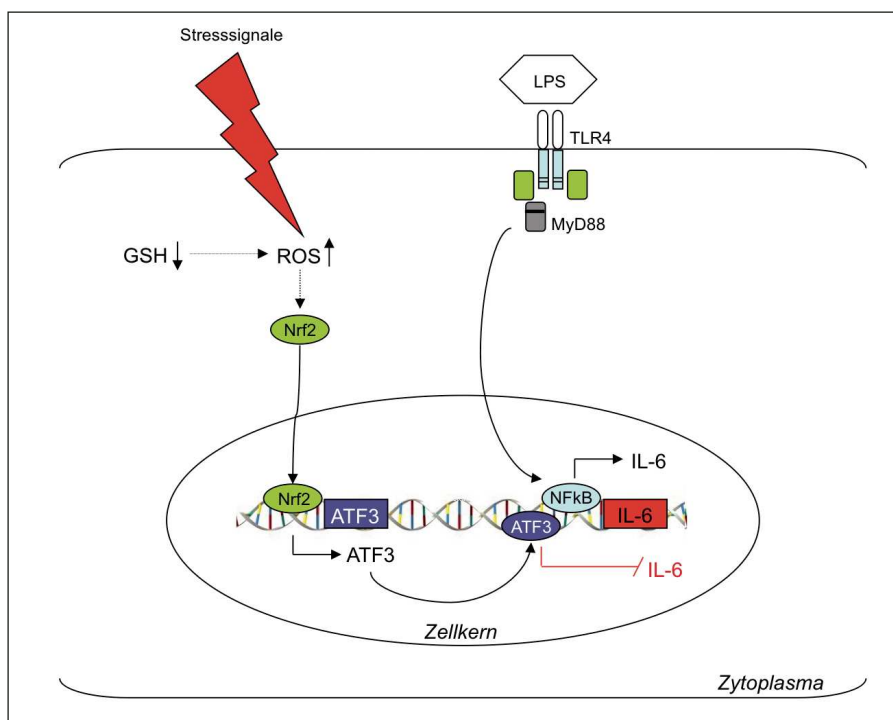


Abb.: Feinsteuerung von ATF3 durch Zellstress

LPS führt über einer Aktivierung des TLR4 zu einer gesteigerten Transkription von IL-6. Vermehrter Zellstress (ROS) resultiert in einer Translokation von Nrf2 in den Zellkern, wo Nrf2 im Promotorbereich des ATF3-Gens bindet und dessen Transkription aktiviert. ATF3 bindet am IL-6-Promotor und unterdrückt die Transkription von IL-6 (adaptiert nach Hoetzenecker W; *Nature Medicine* 2011; 18:128).

tige Effekte auf das Immunsystem durch vermehrte freie Sauerstoffradikale beschrieben. Dies resultierte in einer erhöhten Mortalität der Versuchstiere in verschiedenen Infektionsmodellen.

Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine Behandlung mit NAC im Rahmen einer Septikämie sich als vorteilhaft erweisen würde. Diese Überlegungen werden durch Versuche an Mäusen mit bakterieller Peritonitis unterstützt. In diesen Experimenten zeigte sich eine verminderte Mortalität in der Versuchsgruppe, welche NAC erhalten hatten (Villa P; *J Infect Dis* 2002; 185:1115).

Klinische Studien, in denen septische Patienten mit NAC behandelt wurden, ergaben eine Verbesserung bestimmter klinischer Parameter, jedoch keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität (Ortolani O; *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1907). Diese divergenten Ergebnisse lassen sich, zumindest teilweise, durch die Erkenntnisse aus der diskutierten Arbeit erklären. So wurde gezeigt, dass Zellstress das Immunsystem unterdrückt und dies ganz unterschiedliche Konsequenzen bei der Endotoxinämie, Septikämie und während

der postseptischen immunsuppressiven Phase hat. Daraus lässt sich ableiten, dass eine medikamentöse Beeinflussung des Redoxspiegels während der Sepsis sowohl günstige als auch schädliche Effekte haben kann.

Diese Arbeit zeigt auf, dass sich hinter dem Begriff und der Diagnose „Sepsis“ unterschiedliche Entitäten verbergen, die sich sowohl in der Pathogenese als auch in der daraus resultierenden Therapie unterscheiden können. ATF3 scheint ein Faktor in der Diskriminierung dieser Entitäten zu sein und könnte eine wichtige Rolle in der Modulation des Immunsystems spielen, zumal dessen Expression maßgeblich durch zellulären Stress (ROS) reguliert wird.

Interessenskonflikte: Keine

### Prof. Dr. Wolfram Hoetzenecker

Dermatologische Klinik  
 Universitätsspital Zürich  
 Zürich, Schweiz  
 wolfram.hoetzenecker@usz.ch