LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Argininmangel bei akutem Leberversagen beeinträchtigt die Blut-Hirn-Schranke durch Hemmung des mTORC1-S6K1/4EBP1-Signalwegs und Induktion von Autophagie – Eine Überprüfung der Nachweise

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Ernährungsbiologin, Italy

1. ABSTRACT

Die untersuchte Studie bewertete, ob ein akutes Leberversagen die Blut-Hirn-Schranke durch den Verlust von Arginin schädigen kann, einer Aminosäure, die für verschiedene zelluläre Prozesse notwendig ist. Die Autoren verwendeten menschliche und aus Ratten stammende Gehirnendothelzellen sowie Rattenmodelle mit durch Paracetamol oder Thioacetamid induziertem akutem Leberversagen und mit Arginase behandelte Ratten. Arginase ist ein Enzym, das Arginin verbraucht; in der Arbeit wurde ihr Anstieg im Blut mit niedrigeren Argininspiegeln, einer erhöhten Durchlässigkeit der Schranke und einer verringerten Proliferation der sie bildenden Zellen in Verbindung gebracht.Der relevante Abschnitt zu „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi betrifft S6K1 als Interpret der Nährstoffverfügbarkeit und Regulator des Gleichgewichts zwischen Zellwachstum und Autophagie. Die Studie zeigt in den untersuchten experimentellen Modellen, dass ein Argininmangel die mTORC1-Signale in Richtung S6K1 und 4EBP1 reduziert, was zu einem Stillstand des Zellzyklus und einer Zunahme der Autophagie führt. Unabhängige Forschungen bestätigen, dass Arginin zur Aktivierung von mTORC1 und seinen Effektoren beiträgt; die Rolle der Autophagie in der Blut-Hirn-Schranke variiert jedoch je nach Art und Dauer des Schadens. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer und experimenteller Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24368030

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. UNTERSUCHTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob ein akutes Leberversagen die Blut-Hirn-Schranke schädigt – also das System aus Zellen und Verbindungen, das den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn reguliert –, indem es durch die Freisetzung von Arginase aus der geschädigten Leber die Verfügbarkeit von Arginin verringert.Die untersuchte Hypothese war als Kette aufgebaut: Anstieg der zirkulierenden Arginase, Verringerung von Arginin, geringere Aktivität von mTORC1, reduzierte Phosphorylierung von S6K1 und 4EBP1, Verlangsamung der Proliferation zerebraler Endothelzellen und Zunahme der Autophagie. mTORC1 ist ein Proteinkomplex, der Signale von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren integriert; S6K1 und 4EBP1 sind zwei seiner Effektoren, die der Zelle helfen, die Proteinsynthese und das Wachstum einzuleiten.Diese Forschung ist für Abschnitt 4.7 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie einen experimentellen Fall dokumentiert, in dem eine geringere Verfügbarkeit eines Nährstoffs mit einer geringeren Aktivierung von S6K1 und einer reduzierten Zellproliferation einhergeht. Sie beweist jedoch nicht, dass S6K1 allein der wichtigste Nährstoffsensor in jedem Gewebe ist, noch dass dieselbe Sequenz beim Menschen mit akutem Leberversagen eine Schädigung der Barriere verursacht.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren kombinierten Zell- und Tierexperimente. Als Modelle für die Blut-Hirn-Schranke in Kultur verwendeten sie humane zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen (hCMEC/D3) sowie primäre zerebrale mikrovaskuläre Endothelzellen von Ratten. Die Zellen wurden einem argininfreien Medium, Arginase oder Serum von Ratten mit durch Paracetamol oder Thioacetamid induziertem akutem Leberversagen ausgesetzt.Die Zellviabilität wurde mittels CCK-8-Test gemessen. Die Proliferation wurde durch die Aufnahme von EdU bewertet, einem Marker, der Zellen identifiziert, die ihre DNA duplizieren. Der Zellzyklus wurde mittels Durchflusszytometrie untersucht. Zudem maßen die Autoren Proteine, die an der Zellzyklusprogression, dem mTORC1-S6K1/4EBP1-Signalweg und der Autophagie beteiligt sind, mittels Western Blot, einer Technik zum Nachweis spezifischer Proteine.Um die kausale Rolle bestimmter Knotenpunkte des Signalwegs zu überprüfen, wurden S6K1, 4EBP1, TSC2 und Beclin-1 mittels kleiner interferierender RNA (siRNA) stillgelegt. TSC2 ist ein physiologischer Hemmstoff von mTORC1; Beclin-1 trägt zur Bildung von Autophagosomen bei, den Vesikeln, mit denen die Zelle das Recycling intrazellulärer Komponenten einleitet. Zudem wurden Insulin, Rapamycin, 3-Methyladenin, Chloroquin, ein Arginase-Inhibitor sowie eine Arginin-Supplementierung eingesetzt.In den Tiermodellen wurden 8–9 Wochen alte männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Für jedes der drei Hauptexperimente in vivo wurden achtzehn Ratten drei Gruppen zugeteilt: Kontrolle, Schadensmodell und Schadensmodell mit Arginin. Die Durchlässigkeit der Schranke wurde durch Messung des Verhältnisses von Fluorescein im Gehirn zu dem im Plasma bestimmt. Für einige zelluläre Ergebnisse bestanden die Proben aus vier oder sechs Replikaten; für die wichtigsten Tiergruppen waren jeweils sechs Ratten pro Gruppe vorhanden. Diese Information ist nicht für jede einzelne ergänzende Analyse im verfügbaren Material aufgeführt.

4. ERGEBNISSE

Bei Ratten mit durch Paracetamol oder Thioacetamid induziertem akutem Leberversagen wies das Plasma eine höhere Arginase-Aktivität und niedrigere Arginin-Spiegel auf als bei den Kontrolltieren. Im Paracetamol-Modell lag der Spitzenwert der Arginase-Aktivität bei etwa 1.000 Einheiten/L und der niedrigste Arginin-Spiegel 12 Stunden nach der Verabreichung bei nahezu 1 µg/mL. Im Thioacetamid-Modell wurde das maximale Ungleichgewicht nach 36 Stunden beobachtet. Die Autoren berichten von statistisch signifikanten Unterschieden, die genauen Werte der einzelnen Vergleiche sind jedoch im verfügbaren Text nicht aufgeführt.Wenn zerebrale Endothelzellen ohne Arginin kultiviert oder mit Arginase behandelt wurden, nahm die Proliferation ab und ein größerer Anteil der Zellen verblieb in der G1-Phase. Einfach ausgedrückt: Die Zellen verlangsamten ihren Prozess vor der Phase, in der sie ihr genetisches Material verdoppeln. Cyclin D, CDK2 und CDK4, Proteine, die

das Voranschreiten des Zellzyklus unterstützen, nahmen ab. Die Apoptose, also der programmierte Zelltod, nahm in den beschriebenen Tests nicht signifikant zu.Das zentrale Ergebnis für den Buchabschnitt ist, dass Argininmangel und Arginase die Phosphorylierung von S6K1 und 4EBP1 reduzierten. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die in diesem Zusammenhang als Indikator für die Aktivierung des Signalwegs verwendet wird. Auch Rapamycin, ein Inhibitor von mTORC1, verringerte die Zellvitalität und verstärkte den G1-Arrest. Zudem führte das Silencing von S6K1 oder 4EBP1 zu einem Teil der Effekte, die durch den Argininmangel in hCMEC/D3-Zellen hervorgerufen wurden.Insulin und das Silencing von TSC2 schwächten die Reduktion von p-S6K1 und p-4EBP1 ab und verbesserten die durch Argininmangel beeinträchtigten Zellindizes. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Beteiligung von mTORC1, beweist jedoch nicht, dass Insulin eine Behandlung für die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke bei akutem Leberversagen darstellt.Argininmangel erhöhte zudem Marker, die mit einem gesteigerten autophagischen Fluss vereinbar sind: eine Abnahme der Phosphorylierung von ULK1, ein Anstieg des LC3-II/LC3-I-Verhältnisses und eine Abnahme von p62. Die Hemmung der Autophagie mit 3-Methyladenin oder das Silencing von Beclin-1 kehrten den Zellschaden und den Zellzyklusarrest nur teilweise um. Bei Ratten mit akutem Leberversagen oder bei Tieren, die mit Arginase behandelt wurden, drang Fluorescein verstärkt in das Gehirn ein, was auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Schranke hindeutet. Eine orale Arginin-Supplementierung schwächte viele dieser zerebralen Veränderungen ab, ohne jedoch die Leberfunktion in den beschriebenen experimentellen Modellen zu verbessern.

5. INTERPRETATION

Die biologische Bedeutung der Ergebnisse liegt darin, dass die Zellen der Blut-Hirn-Schranke von der Verfügbarkeit von Arginin abhängig zu sein scheinen, um ein Programm für Wachstum und Erneuerung aufrechtzuerhalten. Wenn der Argininspiegel sinkt, reduziert sich das mTORC1-S6K1/4EBP1-Signal, die Proteinproduktion und der Fortschritt des Zellzyklus verlangsamen sich und die Autophagie nimmt zu.Der durch die in der Evidenzprüfung behandelte Publikation tatsächlich belegte Zusammenhang lautet: Argininmangel Hemmung von mTORC1-S6K1/4EBP1 geringere Proliferation der zerebralen Endothelzellen bei gleichzeitiger Aktivierung der Autophagie. Die Arbeit stützt somit direkt die Annahme, dass S6K1 daran beteiligt ist, die Nährstoffverfügbarkeit in eine konkrete zelluläre Antwort zu übersetzen.Der Zusammenhang mit der Integrität der Barriere wird bei Ratten dadurch gestützt, dass Tiere mit geringerem Argininspiegel einen stärkeren Durchtritt von Fluorescein in das Gehirn aufwiesen und dass Arginin die Störung abschwächte. Im Tiermodell treten jedoch verschiedene Veränderungen gleichzeitig auf: Leberschäden, erhöhte Arginase, metabolische Veränderungen und mögliche Entzündungen. Daher ist es nicht möglich, den gesamten Schaden an der Barriere ausschließlich auf S6K1 oder die Autophagie zurückzuführen.Zudem ist Autophagie nicht automatisch schädlich. Es handelt sich um einen Recyclingprozess, der im Allgemeinen nützlich ist, aber zu einer zellulären Dysfunktion beitragen kann, wenn er übermäßig stark, lang anhaltend oder gegen wesentliche Bestandteile der Barriere gerichtet ist. Die Bedeutung der erhöhten Autophagie hängt daher vom experimentellen Kontext, der Dauer des Stresses und der Art der betroffenen Proteine ab.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine unabhängige Bestätigung für den vorgelagerten Signalweg stammt von Carroll und Kollegen, die Kulturen menschlicher Zellen, Fibroblasten, Neuronen und embryonaler Stammzellen untersuchten. Der Entzug von Arginin reduzierte die Aktivierung von mTORC1, was durch eine verringerte Phosphorylierung von S6K1 und 4EBP1 beobachtet wurde, und steigerte die Autophagie. Genetische Experimente deuteten darauf hin, dass der Mechanismus TSC2 und Rheb einbezieht, Regulatoren, die mTORC1 vorgelagert sind. Diese Forschung betrifft zwar nicht die Blut-Hirn-Schranke, bestätigt jedoch mechanistisch und unabhängig, dass Arginin das mTORC1-S6K1-Signal sowie das Verhältnis zwischen Zellwachstum und Autophagie beeinflussen kann [1].Ban und Kollegen untersuchten intestinale Epithelzellen von Ratten. Die Zugabe von L-Arginin steigerte die Aktivität der p70 S6-Kinase,

dem funktionellen Äquivalent zu S6K1, sowie die Phosphorylierung von 4E-BP1; die Effekte waren Rapamycin-sensitiv. Die Studie bestätigt somit die entgegengesetzte und komplementäre Richtung: Eine höhere Verfügbarkeit von Arginin kann die Aktivierung zweier mTORC1-Effektoren erhöhen, die an der Proteinsynthese und am Wachstum beteiligt sind. Die Einschränkung liegt im untersuchten Gewebe und dem Fehlen direkter Messungen der Blut-Hirn-Schranke [2].Kim und Kollegen untersuchten den letzten Teil der Kette, also das Verhältnis zwischen Autophagie und der Integrität der Blut-Hirn-Schranke. In zerebralen Endothelzellen von Mäusen, die einem Sauerstoff- und Glukoseentzug ausgesetzt waren, sowie bei Ratten mit zerebraler Ischämie nahm die Autophagie zusammen mit dem Abbau von Occludin, einem Protein der Tight Junctions, zu. Die Hemmung der Autophagie durch 3-Methyladenin reduzierte den Verlust von Occludin und die Zunahme der Permeabilität. Dies ist eine biologisch konsistente Bestätigung dafür, dass eine gesteigerte Autophagie unter schwerem Stress zur Dysfunktion der Schranke beitragen kann; es bestätigt jedoch nicht, dass der Argininmangel die ursprüngliche Ursache ist [3].

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Ein relevantes, aber in eine andere Richtung weisendes Ergebnis wurde von Yang und Kollegen unter Bedingungen von kurzzeitigem Fasten und Hypoxie beobachtet. In zerebralen Endothelzellen, einem experimentellen Zebrafisch-Modell und Proben von Schlaganfallpatienten förderte die Autophagie die Beseitigung von Caveolin-1 und zytoplasmatischen Aggregaten von Claudin-5, was dazu beitrug, den Schaden an der Barriere zu begrenzen. Die pharmakologische oder genetische Blockade der Autophagie verschlimmerte die Beeinträchtigung der Barriere [4].Dieser Befund widerspricht nicht direkt der Wirkung des Argininmangels auf das mTORC1-S6K1-Signal. Er verringert jedoch die Möglichkeit, Autophagie generell als schädlich für die Blut-Hirn-Schranke zu betrachten. Die Wirkungsrichtung kann vom Stresstyp, der Dauer, der Intensität der Autophagie und den abgebauten Proteinen abhängen. In der analysierten Arbeit führte die Hemmung der Autophagie nur zu einer teilweisen Erholung, was mit einem wichtigen, aber nicht ausschließlichen Beitrag dieses Prozesses übereinstimmt.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, und den unabhängigen Forschungsarbeiten, die zur Überprüfung der einzelnen Schritte der Darstellung herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zellulär und tierisch	Humane und Ratten-Gehirnendothelzellen; Ratten mit akutem Leberversagen oder Arginase	Argininmangel reduzierte p-S6K1 und p-4EBP1, steigerte die Autophagie, verlangsamte die Proliferation und erhöhte die Barrierepermeabilität bei Ratten	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zellulär und genetisch	Humane Zellen, Fibroblasten, Neuronen und embryonale Stammzellen	Argininentzug reduzierte das mTORC1-S6K1/4EBP1-Signal und steigerte die Autophagie über die TSC2-Rheb-Achse	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Zellulär	Darmepithelzellen von Ratten	Die Zugabe von Arginin steigerte die S6K1-Aktivität und die Phosphorylierung von 4E-BP1 auf rapamycin-sensitive Weise	indirekte Bestätigung	niedrig
[3]	Zellulär und tierisch	Maus-Gehirnendothelzellen und Ratten mit zerebraler Ischämie	Gesteigerte Autophagie trug zum Abbau von Occludin und zu einer erhöhten Barrierepermeabilität bei	biologisch konsistente Evidenz	moderat
[4]	Zellulär, tierisch und beobachtend an Geweben	Gehirnendothelzellen, Zebrafische und Proben von Schlaganfallpatienten	Autophagie begrenzte den Barriereschaden durch Förderung der Kontrolle der Claudin-5-Umverteilung	diskordante Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie belegt in ihren Zell- und Tiermodellen überzeugend, dass eine Verringerung von Arginin das mTORC1-S6K1/4EBP1-Signal in den Zellen der Blut-Hirn-Schranke abschwächen kann. Diese Reduktion geht mit einer verlangsamten Proliferation, einem Stillstand des Zellzyklus und einer gesteigerten Autophagie einher.Unabhängige Nachweise bestätigen, dass Arginin ein Regulator des mTORC1-Signalwegs sowie seiner Effektoren S6K1 und 4EBP1 ist. Zudem wird experimentell gestützt, dass eine erhöhte Autophagie bei bestimmten Formen von Hirnschäden zum Verlust der Integrität der Schranke beitragen kann. Autophagie kann jedoch auch schützende Funktionen haben, weshalb ihre Bedeutung nicht verallgemeinert werden kann.Die Darstellung im Buch ist somit auf molekularer und zellulärer Ebene gut fundiert. Es sind jedoch weitere Validierungen am Menschen erforderlich, um festzustellen, inwieweit diese Kette zur hepatischen Enzephalopathie beiträgt und um zu klären, ob eine Korrektur des Argininspiegels sichere und wirksame klinische Vorteile bieten kann.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Control of TSC2-Rheb signaling axis by arginine regulates mTORC1 activity**
Carroll et al., 2016
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.11058

[2] **Arginine and Leucine regulate p70 S6 kinase and 4E-BP1 in intestinal epithelial cells**
Ban et al., 2004
International Journal of Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.13.4.537

[3] **Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood–brain barrier disruption during ischemia in bEnd.3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models**
Kim et al., 2020
Fluids and Barriers of the CNS
DOI: https://doi.org/10.1186/s12987-020-00182-8

[4] **Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5)**
Yang et al., 2021
Autophagy
DOI: https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851897