

Björn Alexander Hummel

Dr. med.

## **Die Bedeutung der Faktor-V-Leiden-Mutation für die Pathogenese der diabetischen Nephropathie**

Geboren am 23.01.1979 in Zittau

Staatsexamen am 23.06.2008 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter P. Nawroth

In den industrialisierten Ländern ist die diabetische Nephropathie als Folgeerkrankung des Diabetes mellitus die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz. Zusätzlich steigt für die Betroffenen das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei gleichzeitig erhöhter Morbidität und Mortalität. Die mit der Erkrankung einhergehende Verminderung der Lebensqualität und der Lebenserwartung bedeutet nicht nur für die Patienten selbst eine erhebliche Belastung, sondern auch für das gesamte Gesundheitssystem.

Unabhängig von den hyperglykämisch bedingten Folgeschäden wie z.B. Polyneuropathie oder Retinopathie trägt eine im Rahmen des Diabetes mellitus wiederholt beschriebene Aktivierung des Gerinnungssystems durch ihre inflammatorische Wirkung auch zur Schädigung von Endothelzellen und Nierenglomeruli bei.

Vor diesem Hintergrund übernimmt das Protein C als antikoagulatorisch wirksamer Gegenspieler im Gerinnungssystem eine protektive Rolle in Bezug auf die Progredienz der diabetischen Nephropathie. Es wirkt antientzündlich, aktiviert antiapoptotische Signalwege und inaktiviert Gerinnungsfaktoren, insbesondere den in diesem Stoffwechselweg relevanten Gerinnungsfaktor FVa.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, zu analysieren, wie sich die Faktor-V-Leiden-Mutation durch ihre Rolle im Protein-C-Stoffwechsel auf die Progredienz der diabetischen Nephropathie auswirkt. Durch Gen-Targeting erzeugte FVL-Mauslinien wurden dazu hinsichtlich des Auftretens und der Progression der diabetischen Nephropathie untersucht. Dabei kamen molekulare Analysetechniken und histologische Untersuchungsmethoden zum Einsatz.

Im Resümee dieser Untersuchungen ist festzustellen, dass heterozygote FVL-Mäuse im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen einen signifikanten protektiven Schutz gegen die Progredienz der diabetischen Nephropathie haben. Bei gleicher Dauer der Diabeteserkrankung wird dies insbesondere durch die geringere Schädigung der Glomeruli im histologischen Bild, die verminderte Expression apoptotischer Markerproteine sowie die weniger stark ausgeprägte Albuminurie bei den heterozygoten FVL-Mutationsträgern deutlich.

Die Auswertung der Albuminuriedaten einer retrospektiven FVL-Screening-Analyse von Patienten unserer Diabetesambulanz untermauert die im Tiermodell gewonnene Hypothese einer Schutzfunktion der heterozygoten FVL-Mutation und unterstreicht somit die vermeintliche antiapoptotische und antiinflammatorische Funktion des Protein-C-Stoffwechsels.

Trotz der gewonnenen Daten bleibt der genaue Wirkmechanismus weiterhin unklar. Es ist anzunehmen, dass der FVL-assoziierte Mechanismus der Protektion bei diabetischer Nephropathie nicht allein durch seine Funktion im Protein-C-Stoffwechsel erklärt werden kann, sondern weitere, bisher nicht bekannte Zusammenhänge eine Rolle spielen.

Mittlerweile haben weitere Untersuchungen gezeigt, dass ein solcher zellschützender Effekt auch unabhängig von einer aPC/EPCR-Wirkung entsteht, wenn Thrombin in einer niedrigen Konzentration von 25 bis 50 pM (sog. „low-dose“ Thrombin) zur PAR-1-Aktivierung führt. Deshalb ist es empfehlenswert, weitere prothrombotische Mutationen auf diesen Effekt hin zu untersuchen.

Die Tatsache, dass bisher keine Daten existieren, welche die Faktor-V-Leiden-Mutation als einen allgemeinen Risikofaktor für Diabetes mellitus und die assoziierte Nephropathie belegen, lässt Raum für weitere Überlegungen und Untersuchungen zum Nutzen dieser Erbmutation. Die klinische Bedeutung liegt in der Neubewertung der Indikation zur Antikoagulation, die durch die natürliche, protektive Wirkung des aPC eventuell zurückhaltender und situationsadaptiert gestellt werden sollte. Im Zusammenhang mit mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus könnte der Einsatz von rekombinantem Protein C aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung ein neuer Behandlungsansatz sein.