

Nina-Madeleine Walter  
Dr. med.

## **Die Wirkung von Thrombin und Protein C auf die Proliferation und Apoptose der proximalen Tubulizellen im Rahmen der diabetischen Nephropathie**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Berend Isermann

Während die Wirkung des Thrombin-Thrombomodulin-Protein-C-Systems auf Podozyten in diabetischer Nephropathie bereits untersucht wurde, ist der Effekt auf Tubulizellen weitgehend unbekannt. In dieser Arbeit wurde nun besonderes Augenmerk auf die proximalen Tubulizellen *ex vivo* und *in vitro* gelegt.

Mit Hilfe der PAS- und Masson-Goldner-Färbung wurde *ex vivo* festgestellt, dass die diabetischen hPC-Mäuse (high Protein C) weniger Schädigung aufzeigen als die Tubuli der diabetischen Wildtyp und TM<sup>Pro/Pro</sup>-Gruppen (low Protein C). Dies spricht für eine protektive Wirkung von aPC auf Tubulusepithel im Rahmen diabetischer Nephropathie.

Des Weiteren lässt sich *ex vivo* ein erhöhter Umsatz (Turnover) in diabetischen hPC-Mäusen nachweisen, wobei eine verstärkte Apoptoserate (TUNEL-Färbung) mit erhöhter Zellproliferation (Ki-67-Immunhistochemie) einhergeht. Diese Entdeckung legt nahe, dass ein erhöhter Turnover durch aPC, im Rahmen einer diabetischen Schädigung, auf den proximalen Tubulus protektiv wirken kann.

*In vitro* wurden BUMPT-Zellen (proximale Tubulizellen) mit Glucose und aktiviertem Protein C versehen, wobei sich hier kein antiapoptotischer Effekt von aPC erkennen ließ. Thrombin hingegen wirkt im Zusammenhang mit Glucose antiapoptotisch. Dieser Effekt ist konzentrationsabhängig und zeigt sich hoch signifikant in höheren Dosen (10 nM). Außerdem konnte die Apoptoserate durch Zugabe von PAR-1-Agonist, nicht aber PAR-2 und -3, signifikant gesenkt werden.

Durch aPC-Gabe unter Glucosestress ließ sich eine erhöhte Proliferation der Zellen nachweisen. Dies ist passend zu den *ex vivo*-Daten, wo eine erhöhte Apoptose und Proliferation in hPC-Mäusen beobachtet wurden.

Im Gegensatz dazu war unter der Zugabe von Thrombin mit und ohne Glucosestress die Proliferationsrate konstant niedrig.

In proximalen Tubulizellen lässt sich zusammenfassen, dass interessanterweise keine antiapoptotische, aber dennoch protektive Wirkung von aPC nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Erhöhung des Turnovers der Tubulizellen dafür verantwortlich sein könnte.

Thrombin zeigte hingegen bei hohen Konzentrationen eine antiapoptotische, jedoch nicht protektive Wirkung, welche möglicherweise über den PAR-1-Rezeptor vermittelt wird.

