

Stefani Mentz
Dr. med.

THE ROLE OF THROMBOMODULIN AND THE LOW-DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR-RELATED PROTEIN (LRP) IN THE CLEARANCE OF THROMBIN IN HUMAN BRAIN

Geboren am 01.04.1974 in Ludwigshafen/Rhein
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Ludwigshafen/Rhein
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 2000
Physikum am 29.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg/San Diego
Staatsexamen am 18.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Horst P. Schmitt

Histologische Merkmale der Alzheimer-Krankheit sind Nervenzellausfälle, Alzheimersche Fibrillenveränderungen, neuritische Plaques und Amyloid-Ablagerungen, cerebrovaskuläre Amyloidose und Synapsenverlust. Der Extrazellularraum des Gehirns von Alzheimer-Kranken weist hohe Konzentrationen der Protease Thrombin auf. Es könnte deshalb möglich sein, daß ein hoher Thrombinspiegel und der bei M. Alzheimer beobachtete Synapsenverlust in Zusammenhang stehen. Der stärkste Thrombininhibitor im Gehirn ist die Protease Nexin1 (PN1). Erhöhte Konzentrationen an Thrombin:PN1-Komplexen fanden sich in Gehirnen von Alzheimerpatienten, darüber hinaus waren diese Komplexe mit senilen Plaques assoziiert. Das Ziel der vorliegenden Studie war, eine zellbiologische Erklärung für die Regulation der Thrombinaktivität im Gehirn zu finden sowie die Mechanismen, welche den extrazellulären Thrombin-Pool beeinflussen. Zwei Zelloberflächenproteine sind möglicherweise an der Entfernung von Thrombin aus dem Extrazellularraum beteiligt: Thrombomodulin (TM) und das Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß (1) TM von Astrozyten des menschlichen Gehirns exprimiert wird; (2) humane Astrozyten in Kultur in der Lage sind, Thrombin und Thrombin-PN1 Komplexe zu internalisieren; (3) die Bildung von TM/Thrombin- oder TM/Thrombin:PN1-Komplexen die Internalisierungsrate nicht beeinflußt; was die

Schlussfolgerung zulässt, daß TM keine wichtige Rolle bei der Internalisierung von Thrombin durch Astrozyten in vitro spielen kann; (4) LRP für die Aufnahme von Thrombin:PN1-Komplexen in Astrozyten verantwortlich ist.

Es konnte gezeigt werden, daß Astrozyten Thrombin und Thrombin:PN1-Komplexe zur Internalisierung durch einen PN1-abhängigen Mechanismus binden. In diesem spielt membranständiges Heparin eine besondere Rolle, wie die vorliegenden Untersuchungen mit löslichem Heparin nahelegen, in denen die Bindung von Thrombin:PN1-Komplexen deutlich reduziert war. Eine Mutante von PN1, die Heparin nicht binden kann, konnte die Interaktion der Thrombin:PN1-Komplexe mit ihrem Zielprotein an der Zelloberfläche blockieren. Der LRP-Rezeptorantagonist "receptor associated protein" (RAP) verhinderte zwar die Internalisierung der Thrombin:PN1-Komplexe durch Astrozyten, aber nicht ihre Bindung an die Zelloberfläche.

Die vorgelegten Befunde sprechen dafür, daß Astrozyten Thrombin in mehreren Schritten aufnehmen. Zuerst bildet Thrombin einen Komplex mit PN1, der dann an Zelloberflächenheparine bindet, um zur Internalisierung mit dem LRP interagieren zu können. Dieser Mechanismus schafft eine Verbindung zwischen den neuronalen Wachstumsregulatoren Thrombin und PN1 einerseits sowie Rezeptorproteinen wie LRP andererseits, wobei das LRP möglicherweise eine genetische Beziehung zur Alzheimer-Krankheit hat.

Weiterführende Untersuchungen zum Problem des Mechanismus der Thrombin-Clearance durch Astrozyten im ZNS mit Hilfe des LRP könnten zu neuen Therapiemöglichkeiten führen, die auf Erhaltung oder Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Thrombin und PN1 gerichtet sein müssen, um z.B. den Synapsenverlust minimieren oder gar verhindern zu können.