

Esther Eschenfelder

Dr.med.

**Die Regulation der Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1-Synthese in vaskulären glatten Muskelzellen durch Wachstumsfaktoren/Gemfibrozil/Troglitazon und ihre Abhängigkeit von genetischen Polymorphismen.**

Geboren am 07.10.1974 in Heidelberg

Reifeprüfung am 22.06.1994 in Wiesloch

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001

Physikum am 20.03.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.05.2002 an der Universität in Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz.Dr.med.Th.Nordt

Eine erhöhte PAI-1-Expression wird mit einer beschleunigten Atherogenese in Verbindung gebracht. PAI-1-Steigerungen werden unter bestimmten Bedingungen durch Wachstumsfaktoren bzw. Cytokine hervorgerufen. Genetische Faktoren wie der 4G/5G-Polymorphismus scheinen dabei auch eine nicht zu unterschätzende Rolle zu spielen. Eine Modulation der endogenen Fibrinolyse wurde unter der Therapie mit Gemfibrozil sowie Troglitazon festgestellt, denen eine reduzierende Wirkung auf die PAI-1-Expression innewohnt.

In glatten Gefäßmuskelzellen steigerten die Wachstumsfaktoren TGF $\beta$ , PDGF, bFGF, TNF $\alpha$ , ebenso wie Thrombin die PAI-1-Synthese signifikant. Sowohl Insulin, als auch Il-1 $\beta$  führten zu einer geringen Hemmung der PAI-1-Proteinsekretion. Auch senkten Gemfibrozil und Troglitazon signifikant sowohl die basale, als auch die durch TGF $\beta$  induzierte PAI-1 Proteinsynthese.

Wurden die Spender entsprechend ihrer genotypspezifischen Ausprägung des 4G/5G-Polymorphismus in drei Gruppen aufgeteilt (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G) und einer ANOVA-Analyse unterzogen, konnte keine genotypspezifische Regulierung der PAI-1-

Synthese weder durch die Wachstumsfaktoren, Insulin, Il-1 $\beta$  und Thrombin, noch durch Gemfibrozil oder Troglitazon festgestellt werden. Auch bei der Senkung der TGF $\beta$  induzierten PAI-1-Synthese durch Gemfibrozil oder Troglitazon konnte kein Unterschied zwischen den drei Gruppen mittels ANOVA gefunden werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zu einem verstärkten Ansprechen auf Troglitazon mit dem 5G-Allel.

Eine Beschleunigung der Atherogenese, die den die PAI-1-Expression steigernden Wachstumsfaktoren und Cytokinen zugeschrieben wird, ist wahrscheinlich unabhängig von dem 4G/5G-Polymorphismus im Promoter des PAI-1 Gens. Ebenso ist die unter der Therapie mit Gemfibrozil und Troglitazon durch Modulation der endogenen Fibrinolyse auftretende Reduktion der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit von der Ausprägung des jeweiligen Genotyps des 4G/5G-Polymorphismus als unabhängig anzusehen.

Die Modulation der PAI-1 Expression wird somit eher durch exogene Umweltfaktoren als durch dem PAI-1 Promoter innewohnende Faktoren bestimmt.