



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Wirkung von aktiviertem Protein C auf die Cyclooxygenase-2

Autor: Sarah Horn
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Huhle

Ziel der Arbeit war es, direkte Effekte von aktiviertem Protein C (APC) auf die Expression der Cyclooxygenase-2 (Cox-2) in humanen Endothelzellen der Vena umbilicalis (HUVEC) in vitro zu untersuchen. APC nimmt eine zentrale Rolle im Wechselspiel zwischen Gerinnung und Inflammation in der Sepsis ein. Das rekombinante humane aktivierte Protein C (rhAPC) findet Anwendung in der Therapie der schweren Sepsis. RhAPC ist in der Lage, die endotheliale Produktion von Prostazyklin (PGI_2), dem Hauptsyntheseprodukt der Cox-2, zu steigern. Dieser Effekt könnte eine wichtige Rolle bei der Therapie der Mikrozirkulationsstörung und des Organversagens im Rahmen der akuten Sepsis spielen. Prostazyklin wirkt vasodilatierend und inhibiert sehr wirkungsvoll die Thrombozytenaggregation sowie die Aktivierung und Adhäsion von Leukozyten. Im Tiermodell besitzt Prostazyklin zytoprotektive Wirkung auf Lunge, Leber und Niere. Auch im Bezug auf das Splanchnikusgebiet weist Prostazyklin im Rahmen einer Sepsis verschiedene positive Eigenschaften auf. Insgesamt scheint PGI_2 also eine günstige Wirkung auf die Mikrozirkulation und Organfunktion im Sepsisgeschehen zu haben.

Die Behandlung von HUVEC mit rekombinantem APC (rhAPC) führt zu einer dosis- und zeitabhängigen Steigerung der Cox-2-mRNA-Expression in HUVEC. Die Thrombin-induzierte Steigerung der Cox-2-mRNA-Expression wird durch rhAPC noch verstärkt. Dieser Effekt von rhAPC wird wahrscheinlich über den Protease aktivierbaren Rezeptor 1 (PAR-1) in Kombination mit dem endothelialen Protein C Rezeptor (EPCR) vermittelt. Durch die vorliegenden Ergebnisse wird die These unterstützt, dass bei der Signaltransduktion von APC der endotheliale Protein C Rezeptor (EPCR) eine wichtige Funktion als Ko-Rezeptor zur Aktivierung des PAR-1 einnimmt. Übereinstimmend mit der auf Cox-2-mRNA-Ebene gesehenen Steigerung der Expression führt rhAPC auch zu einer erhöhten Menge an Cox-2-Protein in humanen Endothelzellen. Auch auf Proteinebene wirkt rhAPC additiv in Gegenwart von Thrombin. Die Freisetzung von 6keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, dem stabilen Abbauprodukt des Prostazyklins in HUVEC wird durch Behandlung mit rhAPC dosisabhängig gesteigert und wirkt den im Plasma von Sepsispatienten erniedrigten 6keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -Konzentrationen möglicherweise therapeutisch entgegen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass rhAPC möglicherweise, durch eine Steigerung der Cox-2-Genexpression, der Cox-2-Proteinsynthese und der Prostazyklin-Freisetzung positiv auf das Sepsisgeschehen wirkt. Die vorgelegten Daten tragen so zum genaueren pathophysiologischen Verständnis der Wirkmechanismen von aktiviertem Protein C in der Sepsis bei.