



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

Wirkung von aktiviertem Protein C auf die Platelet-Derived Growth Factor-BB (PDGF-BB)-Freisetzung humaner Endothelzellen

Autor: Cathleen Engelhardt
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. M. Brückmann

Die antikoagulativen und profibrinolytischen Wirkungen von APC sind sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gut belegt, während die anti-inflammatorischen, zellprotektiven und proliferationssteigernden Wirkmechanismen weniger gut untersucht sind. Diese Arbeit hat es sich zum Ziel gesetzt, einen neuartigen zellulären und molekularen Wirkmechanismus von APC (bzw. dem Handelspräparat Xigris) *in vitro* zu untersuchen, und zwar den Effekt auf die endotheliale Expression und Freisetzung des Wachstumsfaktors *Platelet-Derived Growth Factor-BB* (PDGF-BB). Zu den wichtigsten biologischen Funktionen des ubiquitär vorkommenden Wachstumsfaktors *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) gehört die Förderung der Wundheilung und der Zellregeneration. Desweiteren wurde in dieser Arbeit untersucht, ob die *in vivo*-Behandlung mit Xigris im Rahmen einer schweren Sepsis erhöhte PDGF-BB-Plasmaspiegel zur Folge hat und ob dem PDGF-BB-Plasmaspiegel eine Bedeutung in Bezug auf die Prognose der Sepsispatienten zukommt.

Bei humanen Endothelzellen der Vena umbilicalis (HUVEC) führte rhAPC/Xigris zu einer dosis- und zeitabhängigen gesteigerten Freisetzung des PDGF-BB-Proteins. Der PDGF-BB-steigernde Effekt von rhAPC/Xigris wurde über den Endothelialen-Protein-C-Rezeptor (EPCR) im Zusammenspiel mit dem Protease-aktivierbaren-Rezeptor-1 (PAR-1) vermittelt. Ausserdem scheint auch PAR-2, welcher ebenso wie PAR-1 auf der Endothelzelloberfläche exprimiert wird, an der APC-induzierten PDGF-BB-Freisetzung beteiligt zu sein.

Übereinstimmend mit der auf Proteinebene beobachteten gesteigerten PDGF-BB-Freisetzung, führte rhAPC/Xigris bzw. rgAPC auch zu einer dosis- und zeitabhängigen vermehrten Expression von PDGF-BB-messenger RNA in humanen Endothelzellen. Neben der Steigerung der endothelialen PDGF-BB-Freisetzung und PDGF-BB-mRNA-Expression *in vitro*, konnten auch bei Sepsispatienten *in vivo* unter APC/Xigris-Behandlung höhere PDGF-BB-Plasmaspiegel nachgewiesen werden gegenüber solchen Sepsispatienten, die keine Xigris-Therapie erhielten. Die Höhe des PDGF-BB-Plasmaspiegels bei Sepsispatienten lässt wahrscheinlich sogar eine Aussage über die Prognose dieser Patienten zu: Patienten, die aufgrund einer schweren Sepsis versterben, haben niedrigere PDGF-BB-Plasmaspiegel als diejenigen Sepsispatienten, die überlebten (relatives Risiko=7,3 bei PDGF-BB<200µg/ml).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich APC/Xigris möglicherweise über eine Steigerung der endothelialen PDGF-BB-Synthese und -Freisetzung positiv auf das Sepsisgeschehen auswirkt. Die vorgelegten Daten tragen so zum genaueren pathophysiologischen Verständnis der Wirkmechanismen von aktiviertem Protein C in der Sepsis bei.