



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Dosisabhängige Effekte von aktiviertem Protein C auf die Mediatorfreisetzung aus Endothelzellen : Einfluss von Irradiation und Hyperthermie

Autor: Johannes Ernst-Albert Bohlender
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. M. Brückmann

Um antiinflammatorische Effekte von aktiviertem Protein C (APC) zu untersuchen, wurden in der Vergangenheit *in vitro*-Experimente an Endothelzellen durchgeführt, wobei meist suprathérapeutische APC-Konzentrationen zum Einsatz kamen. Therapeutische APC-Konzentrationen, wie sie bei Patienten mit einer APC-Therapie tatsächlich erreicht werden, sind dagegen um den Faktor 10-500 geringer. Ziel dieser Arbeit war es, der Frage nachzugehen, ob suprathérapeutische und therapeutische APC-Dosierungen bei *in vitro*-Experimenten unterschiedliche oder sogar gegenteilige Effekte auf die mRNA-Expression und Mediatorfreisetzung aus Endothelzellen vermitteln. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, auf welche Weise APC nach Irradiation und unter Hyperthermiebedingungen die Mediatorfreisetzung beeinflusst.

Im Affymetrix-Genearray zeigte sich, dass die beiden APC-Dosierungen unterschiedliche Effekte auf die Genexpression in HUVEC vermitteln. Die Ergebnisse dieser Arbeit gaben des Weiteren Anhaltspunkte dafür, dass die beiden APC-Dosierungen auch auf die Mediatorfreisetzung unterschiedliche und teils sogar gegensätzliche Effekte vermitteln: So steigerte APC in suprathérapeutischer Dosierung die IL-6- und PAI-1-Freisetzung während die therapeutische Dosierung deren Freisetzung hemmte. Eine solche Hemmung der IL-6- und PAI-1-Freisetzung könnte über antiinflammatorische und profibrinolytische Effekte günstig auf den Verlauf eines Sepsisgeschehens wirken. Aber auch lokale Steigerungen der IL-8-, IL-6- und PAI-1-Freisetzung, wie unter suprathérapeutischer APC-Dosierung beobachtet, könnten das Sepsisgeschehen lokal günstig beeinflussen.

Auch unter TNF- α -induzierten Entzündungsbedingungen steigerte die suprathérapeutische APC-Dosierung die IL-8- und IL-6-Freisetzung, darüber hinaus steigerte sie die Expression von E-Selectin auf mRNA- und Proteinebene, während die therapeutische Konzentration keinen Einfluss hatte. Die gesteigerte Freisetzung dieser proinflammatorischer Mediatoren könnte in der Sepsis die lokale Immunabwehr unterstützen.

Die suprathérapeutische APC-Konzentration bewirkte auch unter Irradiation eine Steigerung der IL-6-Freisetzung bzw. unter Hyperthermie eine Tendenz zur Steigerung der PAI-1-Freisetzung, die therapeutische Dosierung zeigte dagegen keinen Effekt oder lediglich eine Tendenz zur Hemmung. Ob APC *in vivo* am Endothel pathophysiologische Prozesse, die durch Irradiation oder Hyperthermie ausgelöst werden, günstig beeinflussen könnte, kann anhand dieser Beobachtungen nicht endgültig abgeschätzt werden.

In der Zusammenschau liefern die Ergebnisse dieser Arbeit Anhaltspunkte dafür, dass suprathérapeutische und therapeutische APC-Dosierungen unterschiedliche Effekte auf die mRNA-Expression und Mediatorfreisetzung aus HUVEC vermitteln. Es ist daher grundsätzlich wichtig bei der Interpretation von *in vivo*- und *in vitro*-Effekten von APC, die verwendeten Dosierungen kritisch zu beachten. Ergebnisse aus *in vitro*-Experimenten mit suprathérapeutischen APC-Dosierungen lassen sich nur eingeschränkt auf tatsächliche *in vivo*-Effekte von APC übertragen.