



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

**Auswirkungen analoger Peptide des Fibrinogens auf die
Fibrinpolymerisation und Thrombusretraktion**

Autor: Mathis Münchbach
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Die Fibrinpolymerisation und Thrombozyten-Fibrin(ogen)-Interaktion ist Teil eines komplexen Gerinnungsprozesses mit, zum Teil bis heute, ungeklärten Abläufen und unbekanntem funktionellen Bereichen innerhalb des Fibrin(ogen)s. Das Verständnis, insbesondere der durch die Fibrinpolymerisation beeinflussten mechanischen und chemischen Gerinnelstabilität, sowie die Aufdeckung weiterer funktionell bedeutsamer Bindungsstellen zwischen Fibrinogen und Thrombozyten, ist für die Beurteilung der Pathogenese, Prophylaxe, Diagnostik und Behandlung von Erkrankungen von großer Bedeutung.

In dieser Arbeit sollten daher die strukturellen und funktionellen Veränderungen in Form von Gerinnel-Elastizität (Clot Elastic Modulus, CEM in kdynes/cm^2) und Retraktionskraft (Platelet Contractile Force, PCF in kdynes) des Blutgerinnsels unter dem Einfluss verschiedener synthetisch hergestellter Peptidsequenzen, die verschiedenen zu vermutenden funktionellen Bereichen der C-terminalen γ - und $B\beta$ -Kette des Fibrinogenmoleküls entsprechen, untersucht werden.

Verwendet wurde hierzu das Hemodyne®-Gerät, das eine hochempfindliche Messung dieser, mit anderen Meßverfahren nicht erfaßbaren Gerinnelparameter, erlaubt, sowie eine Vielzahl synthetischer Peptidanaloga der Sequenzen der $B\beta$ - und γ -Kette des Fibrinogens.

Die Experimente zeigen, dass unter den untersuchten Peptidsequenzen vor allem das Peptid γ 369-380 großen Einfluss auf die Fibrinpolymerisation und die funktionellen Eigenschaften des Fibrins hat. Die Tatsache, dass zahlreiche Dysfibrinogenämien mit deutlich beeinträchtigter Funktionsfähigkeit des Moleküls bekannt sind, bei denen der entsprechende Abschnitt betroffen ist, spricht dafür, ebenso die Tatsache, dass die Funktionsveränderungen bei Veränderungen der Peptidsequenz abnehmen. In der $B\beta$ -Kette findet sich ein analoger Abschnitt, dessen Sequenz in Form eines synthetischen Peptids ebenfalls deutlich weniger wirksam ist.

Die in dieser Arbeit eingehender betrachteten C-terminalen Peptide $B\beta$ 406-422, $B\beta$ 437-450 und γ 285-300, beeinflussen trotz der bekannten Dysfibrinogenämien in diesem Bereich und auch bekannten funktionellen Bedeutung dieser Bereiche innerhalb des Fibrin(ogen)-Moleküls, den Clot Elastic Modulus und die Platelet Contractile Force nicht eindeutig.

Die Aufdeckung und Kenntnis weiterer funktionell bedeutsamer Bereiche innerhalb des Fibrin(ogen)moleküls ist für das Verständnis der physiologischen und pathophysiologischen Abläufe der Blutgerinnung sowie für die zukünftige Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze bei der Antikoagulation und auch der Thrombozytenaggregationshemmung wichtig.

Der, im Rahmen dieser Dissertation nachgewiesene Einfluss der Sequenz des Peptids γ 369-380, lässt eine funktionelle Bedeutung dieses Bereichs auch innerhalb des Fibrinogenmoleküls vermuten. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Sequenz tatsächlich als Interaktionsstelle sowohl bei der Polymerisation als auch bei der Gerinnelretraktion die erwartete Bedeutung hat und sich auch für therapeutische Ansätze nutzen lässt.