

Fabian Bock  
Dr. med.

## **Aktiviertes Protein C kontrolliert epigenetisch p66shc: Ein neuer Schutzmechanismus im Rahmen der experimentellen diabetischen Nephropathie**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Paul Nawroth

Es ist bekannt, dass die Gerinnungsprotease aktiviertes Protein C (aPC) weitreichende zytoprotektive Funktionen hat und im Mausmodell vor diabetischer Nephropathie (dNP) schützt. Mechanismen und intrazelluläre Zielstrukturen blieben bisher weitestgehend unerforscht. In der vorliegenden Arbeit konnte mithilfe genetisch modifizierter diabetischer Mäuse *in vivo* und mithilfe kultivierbarer Podozyten und Endothelzellen *in vitro* gezeigt werden, dass aPC den mitochondrialen oxidativen Stress in glomerulären Podozyten verhindert. *In vitro* Studien ergaben, dass aPC über die protease-aktivierbare Rezeptoren 1 und 3 (PAR1 und PAR3) den RedOx-Regulator p66shc herunterreguliert, dabei mitochondrialen oxidativen Stress verhindert und das mitochondriale Membranpotential wiederherstellt. Diabetische Mäuse mit defekter Protein C Aktivierung und aggravierter diabetischer Nephropathie sind durch den simultanen Verlust von p66shc vor dNP geschützt. Es wurde keine p66shc-Induktion in glomerulären Endothelzellen *in vitro* nachgewiesen. Dieser Widerspruch mit der Literatur wurde dahingehend aufgelöst, dass dargelegt wurde, dass eine Kokultur mit Podozyten die Zellen wieder responsiv für Glukose und den aPC-vermittelten Effekt auf p66shc macht.

Es wurde darüber hinaus der Befund, dass aPC auch den Glukose-induzierten Anstieg von p66shc auf mRNA-Ebene verhindert weiter evaluiert. So wurde nachgewiesen, dass aPC die Glukose-induzierte Hypomethylierung und die Histon H3 Acetylierung des p66shc-Promoters in murinen glukosebehandelten Podozyten verhindert. Zur *in-vivo*-Validierung der epigenetischen Regulation von p66shc durch aPC *in vivo* konnte demonstriert werden, dass das hyperacetylierende Agens Natriumbutyrat die p66shc-suppressiven und nephroprotektiven Effekte von aPC aufhebt. Damit wurde eine vielversprechende Zielstruktur für die weitreichenden zytoprotektiven Effekte von aPC gefunden und erstmals belegt, dass eine Gerinnungsprotease epigenetisch Genexpression in Podozyten moduliert.