

Johanna Irmgard Maria Pflaum
Dr. med.

Die Rolle des Receptor for Advanced Glycation Endproducts und von Intercellular Adhesion Molecule 1 bei der Hemmung der Leukozytenrekrutierung durch Protein C in vivo

Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. David Frommhold

Die schwere Sepsis ist bis zum heutigen Tage ein Krankheitsbild mit einer sehr hohen Mortalität. Bisher gibt es jedoch keine wirksamen Therapieansätze, die in die Pathogenese der Sepsis eingreifen. Aktiviertes Protein C, das neben seinem antikoagulatorischen Potential eine gute antiinflammatorische Wirkung hat, konnte sich aufgrund schwerer Blutungskomplikationen in der klinischen Praxis nicht behaupten. Zymogenes Protein C hingegen scheint, bei einem deutlich geringeren Nebenwirkungsspektrum, die gleiche Wirksamkeit zu haben. Der genaue Wirkungsmechanismus von Protein C ist jedoch nicht bekannt.

Es konnte unlängst gezeigt werden, dass Protein-C-Konzentrat die Leukozytenrekrutierung in unterschiedlichen Entzündungsmodellen signifikant inhibiert. Die vorliegende tierexperimentelle Arbeit untersuchte den Wirkungsmechanismus von Protein-C-Konzentrat unter Betrachtung der Rolle der Integrinliganden ICAM-1 und RAGE. Beiden Adhäsionsmolekülen kommt eine tragende Funktion bei der Leukozytenadhäsion und –transmigration zu. Als Untersuchungsmethoden wurden die Intravitalmikroskopie am Mäusekremastermuskel sowie die lichtmikroskopische Untersuchung von Kremastermuskelwholemoutpräparaten eingesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Leukozytenrekrutierung in Mäusen, die sowohl für RAGE als auch für ICAM-1 gendefizient sind, in sämtlichen Entzündungsmodellen tiefgreifend gestört ist. Dennoch kommt sie nicht ganz zum Erliegen, so dass in diesen Tieren weitere bis dato unbekannte Adhäsionsmechanismen vorhanden sein müssen.

Es zeigte sich darüber hinaus, dass der antiinflammatorische Protein-C-Effekt stimulusabhängig über unterschiedliche Mechanismen vermittelt wird. Beim sterilen Gewebstrauma kooperieren ICAM-1 und RAGE bei der Vermittlung des Protein-C-Effekts. Nach Applikation des CXCL-1 Chemokins KC sowie des bakteriellen Oligopeptides fMLP, die kurzfristige Entzündungsstimuli darstellen, ist der Protein-C-Effekt größtenteils von ICAM-1 abhängig. Im Rahmen der TNF α -induzierten Entzündung, einem Modell für lang andauernde und starke Entzündungsreaktion, wird der hemmende Protein-C-Effekt bei der

Leukozytenadhäsion über RAGE vermittelt, während der Protein-C-Effekt bei der Transmigration von beiden Adhäsionsmolekülen abhängig ist.