



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

**Einfluß von Faktor V/Faktor V Leiden auf die Wirkung von
aktiviertem Protein C**

Autor: Sarah Knödel
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. G. Huhle

Nach aktueller Studienlage sind antikoagulative, profibrinolytische, antiinflammatorische, antiapoptotische und zytoprotektive Wirkungen von aktiviertem Protein C (APC) bzw. rekombinantem humanem APC (rhAPC) bekannt. Diese Effekte scheinen die Grundlage der Wirksamkeit von rhAPC in der Therapie der Sepsis darzustellen. Die Interaktion von APC mit dem aktivierten Faktor V (FVa) führt zur Inaktivierung von FVa. Der Effekt des FVa auf die pleiotropen Wirkungen des APC im Rahmen der Sepsis ist bisher nicht bekannt.

Häufige Ursache einer sogenannten APC-Resistenz ist der an der Aminosäureposition 506 veränderte Faktor V (FVR506Q oder FV Leiden). Ziel der Arbeit war es, aufzuzeigen ob rhAPC bei septischen Patienten mit Faktor V Leiden Mutation ebenfalls wirksam sein kann. Grundlage war die Entwicklung eines ex vivo Zellkulturmodells, an dem Gerinnungsvorgänge auf humanen Endothelzellen (HUVEC) untersucht werden konnten. Die Effekte von FVa –sowohl FV Wildtyp als auch FV Leiden-, APC, Thrombin und gerinnungsaktivierten Plasmen (Poolplasma, FV-Mangelplasma, FV Leiden-Plasma) auf die Freisetzung von des Chemokins Interleukin (IL)-8 aus HUVEC wurden mittels Messung von IL-8 im Zellkulturüberstand dargestellt.

Gezeigt werden konnte an den Endothelzellen:

- Thrombin erhöht die IL-8 Freisetzung im aufgereinigten Modell dosisabhängig, vermittelt durch den protease activated receptor (PAR)-1
- Nach Gerinnungsaktivierung zeigt sich eine hochsignifikante IL-8 Freisetzung im Plasmagerinnungsmodell
- APC steigert die IL-8 Freisetzung im aufgereinigten Modell dosisabhängig
- Die APC-Wirkung ist PAR-1 vermittelt und abhängig vom Vorhandensein des endothelialen Protein C Rezeptors (EPCR)
- FVa hemmt die IL-8 freisetzende Wirkung von APC im aufgereinigten Modell
- In gerinnungsaktiviertem Plasma senkt APC in niedrigen Konzentrationen die IL-8 Freisetzung dosisabhängig
- In gerinnungsaktiviertem Plasma steigert APC in hohen Konzentrationen die IL-8 Freisetzung
- Die Effekte von APC sind unabhängig von der Verwendung von FV Wildtyp und FV Leiden im Plasmagerinnungsmodell

Ungeachtet der Tatsache, dass es sich hier um ein reines ex vivo Modell handelt, liefern die Ergebnisse dieser Arbeit einen Hinweis darauf, dass die therapeutische Gabe von rhAPC in der akuten Sepsis bei Faktor V Leiden Patienten ebenso wirkt wie bei Patienten mit normalen Gerinnungsverhältnissen.