

Katharina Kornas
Dr.med.

Expression des Plasminogenaktivator-Inhibitors Typ I auf Protein- und mRNA-Ebene in Hep G2-Zellen und ihre Beeinflussung durch Gemfibrozil.

Geboren am 24.07.1971 in Königshütte
Reifeprüfung am 18.06.1991 in Ettlingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis SS 1997
Physikum am 30.08.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim
Staatsexamen am 12.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof.Dr.med.Ch.Bode

Insulin und seine Vorstufen, die in hohen Konzentrationen im Plasma von Patienten mit nicht Insulin abhängigen Diabetes mellitus (NIDDM) gefunden werden, steigern die Synthese des Plasminogenaktivator Inhibitors Typ 1 (PAI-1) in Hep G2-Zellen in vitro und in der Kaninchen Leber in vivo. Die verminderte endogene Fibrinolyse, die eine sekundäre Folge der erhöhten PAI-1-Aktivität ist, kann zur beschleunigten Entwicklung von Arteriosklerose führen. Aus den Ergebnissen der Helsinki Heart Studie kann gefolgert werden, daß unter Therapie mit Gemfibrozil, neben der Modulation der Serum-Lipide, durch die Modulation der endogenen Fibrinolyse eine Reduktion der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit erreicht werden kann.

In Hep G2-Zellen senkt Gemfibrozil in einer Konzentration von 500 (700) $\mu\text{mol/l}$ signifikant die basale PAI-1-Sekretion in das konditionierte Medium über 24h um 26% (43%) ($p=0,012$ und $p=0,021$) und die durch 10nmol/l Insulin gesteigerte PAI-1-Synthese um 61% (109%) ($p=0,010$). Die Synthese-Hemmung war abhängig von der Zeit der Gemfibrozil-Einwirkung (0 bis 48h) und von der Gemfibrozil-Konzentration (0 bis 1000 $\mu\text{mol/l}$), aber unabhängig von der Insulin-Konzentration (0,1 bis 100nmol/l). Gemfibrozil senkte auch die durch Insulin-Vorstufen hervorgerufene PAI-1-Synthesesteigerung, und zwar die durch Proinsulin um über 100%, die durch des(31,32)Proinsulin um 75% und die durch des(64,65)Proinsulin um 77% (alle Insulinvorstufen in einer Konzentration von je 10nmol/l). Die Spezifität der Gemfibrozil-Wirkung wurde durch den Nachweis einer unveränderten Gesamtprotein-Konzentration (im Zellkulturmedium und im Zellysate) nachgewiesen. Auch die Sekretion von Fibrinogen in den Hep G2-Zellen wurde durch das Gemfibrozil nicht signifikant beeinflusst. Die Veränderungen in der PAI-1-Protein-Konzentration stimmten mit den Veränderungen der Expression des PAI-1-Gens, wie sie an den Änderungen der 3,2kb PAI-1-mRNA beobachtet werden konnten, überein. Gemfibrozil beeinflusste die Anzahl der Insulin-Rezeptoren an der Oberfläche der Hep G2-Zellen nicht.

Gemfibrozil reduziert die durch Insulin und seine Vorstufen gesteigerte PAI-1-Synthese und Sekretion direkt und spezifisch. Demgemäß könnte Gemfibrozil, durch die Normalisierung der aus dem Gleichgewicht geratenen endogenen Fibrinolyse, wünschenswerte therapeutische Effekte bei Patienten mit Hyperinsulinämie (wie sie z.B. beim NIDDM vorkommt) ausüben.