Maus-Modell der diabetischen Nephropathie

Epigenetik als Schlüssel zum nierenschützenden Effekt von Protein C

Was die Nieren von diabetischen Mäusen schützt, ist leider nicht unbedingt beim Menschen anwendbar.

Fragestellung: Durch welchen Mechanismus schützt das aktivierte Protein C (aPC) vor einer diabetischen Nephropathie? Wie relevant sind die antioxidativen Effekte?

Hintergrund: aPC wirkt in verschiedenen Modellen der diabetischen Nephropathie zytoprotektiv [1, 2]. Indem es die Gerinnungs-Ko-Faktoren Va und VIIIa inaktiviert, wirkt es gerinnungshemmend. Zusätzlich besitzt aPC einige zytoprotektive Effekte, die im Wesentlichen von der gerinnungshemmenden Wirkung unabhängig sind. Diese Effekte wurden mit veränderten Gen-Expressionen und der Regulation von Transkriptionsfaktoren in Verbindung gebracht. In Endothelzellen hemmt aPC unter anderem die Bindung des redoxsensitiven Transkriptionsfaktor NF- κ B. Offen blieb die Frage, durch welchen Mechanismus aPC die Aktivität der redoxsensitiven Transkriptionsfaktoren hemmt.

Die Relevanz der Untersuchung wird besonders durch den potenten nephroprotektiven Effekt von aPC in Maus-Modellen der diabetischen Nephropathie unterstrichen. Hierbei besonders interessant ist die mitochondriale Dysfunktion. Sie könnte die Bildung von ROS (Lipopolysaccharid-induzierte „reactive oxygen species“) in Podozyten bewirken. Diabetiker bilden wegen der endothelialen Dysfunktion möglicherweise weniger aPC.

Patienten und Methodik: Mäusen wurde zusätzliches aPC gespritzt. Die molekularen Details einer möglichen nephroprotektiven Wirkung sollten aufgeklärt werden. Entständen dadurch weniger Sauerstoff-Radikale, würden die Nierenzellen folglich dadurch weniger geschädigt. Benutzt wurde

Bock F, Shahzad K, Wang H et al. Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66^{Shc}. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(2):648–53.

den uninephrektomierten Streptozotizin-Maus-Modelle der diabetischen Nephropathie.

Ergebnisse: Aktiviertes Protein C konnte im Tierversuch die Progression der experimentellen diabetischen Nephropathie verlangsamen: Bei Mäusen ohne Protein C schritt die experimentelle diabetische Nephropathie rascher voran. Endogenes und exogenes aPC verhinderten die glomeruläre Akkumulation von oxidativen Stress-Markern und des redoxregulierenden Proteins p66^{Shc}. Protein C verhinderte damit, dass p66^{Shc} vorwiegend in den Podozyten und in der Folge ROS gebildet wurden. In vitro hemmte aPC die glukoseinduzierte Expression von p66^{Shc} mRNA und Protein in Podozyten. Der Zusatz von aPC verhinderte wiederum die glukoseinduzierte Veränderung des p66^{Shc}-Promotors in Podozyten. Die Hemmung der p66^{Shc}-Expression normalisierte die mitochondriale ROS-Produktion von Glukose-behandelten Podozyten.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt einen bedeutenden Mechanismus, der der schützenden Wirkung von aPC im Maus-Modell der diabetischen Nephropathie zugrunde liegt. Aktiviertes Protein C kontrolliert auf epigenetischem Weg die Expression des redoxregulierenden Proteins p66^{Shc}.

–Kommentar von Prof. Dr. med. Emanuel Fritschka aPC klinisch nicht einsetzbar

Der in der Studie gezeigte Mechanismus lässt ein Zusammenhang offensichtlich werden, der die extrazelluläre Protease aPC mit der mitochondrialen Funktion bei der diabetischen Nephropathie verbindet. Klinisch kann aPC allerdings wegen zu starker Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden. Möglicherweise gibt es aber hier Ansätze, weitere Therapien zu entwickeln.

Literatur:

1. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO 2012 Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. Int J Hematol 95(4):333–45.
2. Gil-Bernabe P, et al. 2012 Exogenous activated protein C inhibits the progression of diabetic nephropathy. J Thromb Haemost 10(3):337–46.

Prof. Dr. med. Emanuel Fritschka

Chefarzt der Sinntalklinik, Rehabilitations- und AHB-Klinik für Nephrologie und Diabetologie der DRV Nordbayern
Wernarzerstr. 12, 97769 Bad Brückenau
Emanuel.fritschka@drv-nordbayern.de