

**Press release****Universitätsklinikum Magdeburg****Kornelia Suske**

01/08/2013

<http://idw-online.de/en/news514064>Research results  
Medicine  
transregional, national**Warum ein Gerinnungsprotein die Niere schützt**

Der Verlust der Nierenfunktion in Folge eines Diabetes mellitus (diabetische Nephropathie) ist heute die häufigste Ursache eines Nierenversagens. Oft kann das Voranschreiten dieser Nierenerkrankung verzögert werden. Therapien, die die diabetische Nephropathie verhindern oder sogar heilen, fehlen aber bisher. Ein möglicher therapeutischer Ansatz konnte jetzt nachgewiesen werden. Der Gerinnungshemmer aktiviertes Protein C (aPC), ein wahrer Alleskönner, schützt im Mausmodell vor schwerwiegenden diabetischen Nierenschäden und hat einen Einfluss auf den bei Diabetes so gefürchteten oxidativen Stress (ROS). Wissenschaftler des Universitätsklinikums Magdeburg und Heidelberg haben den genauen Mechanismus und dessen therapeutische Anwendbarkeit im Mausmodell entdeckt. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen haben sie in dem Fachjournal Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS) veröffentlicht. Die Studie zeigt erstmals auf, welche Art und Weise aktiviertes Protein C Gene an- und abschalten kann und dabei gezielt oxidativen Stress und den Verlauf diabetischer Komplikationen beeinflusst.

In diabetischen Mäusenieren: aPC reguliert epigenetisch den ROS-Stimulator p66shc

Die diabetische Nephropathie ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Zuckerkranken. Dabei spielt oxidativer Stress (ROS), der zu großen Teilen in den Mitochondrien entsteht, eine entscheidende Rolle. ROS können in der Niere die Podozyten – Zellen, deren Stoffwechsel stark von den Mitochondrien abhängt und die für die Filtrationsfunktion der Niere große Bedeutung haben - nachhaltig schädigen. Aktiviertes Protein C kann diese Schäden verhindern und rückgängig machen. Das Team um Professor Dr. Berend Isermann, Direktor des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Magdeburg, konnte zeigen, dass aPC epigenetisch, also über DNA-Methylierung und Histon-Modifikationen, das Redox-Signalprotein p66shc in Podozyten herunterreguliert. aPC verhindert somit, dass p66shc vermehrt entsteht und in die Mitochondrien wandert, um dort die schädliche ROS-Produktion zu erhöhen.

Neue Therapieprinzipien: Nachhaltiger Nierenschutz bei Diabetes durch aPC

Auch konnten die Wissenschaftler im Mausmodell zeigen, dass die unkomplizierte längerfristige therapeutische Anwendung von aPC unabhängig von seiner gerinnungshemmenden Funktion diabetische Nierenschäden über epigenetische Veränderungen an p66shc rückgängig machen kann. Die Wissenschaftler haben damit eine Erklärung gefunden, wie aPC mit seiner kurzen Halbwertszeit (ca. 25 min) nachhaltige Veränderungen in chronischen Krankheitsmodellen bewirkt. Der Leiter der Forschungsgruppe Prof. Isermann erläutert: „Die Studie zeigt nicht nur einen neuen Mechanismus der Entstehung von Nierenschäden bei Diabetes, sondern auch, wie man diese rückgängig machen kann“. Obwohl aPC bis vor kurzem als Sepsis-Therapie beim Menschen zugelassen war, sind die Wissenschaftler bei der Interpretation dieser Ergebnisse hinsichtlich einer Therapie für den Menschen, die starke Nebenwirkungen haben kann, jedoch vorsichtig. „Die Studie legt aber nahe, dass die Suche nach Substanzen, die ähnlich wie aPC über p66shc oxidativen Stress in den Podozyten verhindern, erfolgsversprechend ist“, fügt Fabian Bock, Erstautor der Studie und Doktorand der Arbeitsgruppe, hinzu. Weitere Untersuchungen, so die Wissenschaftler, wie die neuen Erkenntnisse medizinisch nutzbar gemacht werden können, werden durchgeführt bzw. sind geplant.

Originalveröffentlichung:

Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc

Bock, Shahzad et al: PNAS 2012 doi: 10.1073/pnas.1218667110

<http://www.pnas.org/content/early/2012/12/19/1218667110.abstract>

Kontakt:

Prof. Dr. Berend Isermann

Universitätsklinikum Magdeburg

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Tel. 0391/67 13900

[berend.isermann@med.ovgu.de](mailto:berend.isermann@med.ovgu.de)

Fabian Bock

Universitätsklinikum Magdeburg

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Tel. 0391/67 21023

[fabian.bock@med.ovgu.de](mailto:fabian.bock@med.ovgu.de)