

Rudolf-Buchheim-Preis 201(

Trombinrezeptor PAR-4 reguliert verstärkte intimale Verdickung in Diabetes

Protease-aktivierter Rezeptor-4 (PAR-4) ist ein Thrombinrezeptor, dessen Funktion unter anderem die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen (SMC) ist. In kultivierten humanen Zellen wird PAR-4 unter simulierten hyperglykämischen Bedingungen hochreguliert. Da bei diabetischen Patienten die Thrombin-Generierung erhöht ist, könnte theoretisch eine verstärkte Aktivierung von PAR-4 durch Thrombin stattfinden, als unter normalglykämischen Bedingungen. Zum Teil könnte damit die erhöhte Okklusionsrate in diabetischen Patienten gegenüber nicht-diabetischen Patienten erklärt werden.

Erstmals konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass Diabetes sowohl in Patienten als auch in Mäusen zu einer gesteigerten vaskulären PAR-4-Expression führt. In diabetischen Mäusen geht die Hochregulation von PAR-4 mit einer verstärkten Ausbildung der Neointima nach Carotis-Ligatur einher, während PAR-4-Defizienz dieses verstärkte Remodeling verhindert. Mechanistisch ist dieser Schutz auf das Unterbinden der Zellproliferation in PAR-4^{-/-}-Mäusen zurückzuführen.

Auf der zellulären Ebene wurde Human Antigen R (HuR) als wichtiger posttranskriptioneller Regulator von PAR-4 identifiziert. Die mRNA-stabilisierende Funktion von HuR wird durch hohe Glukosekonzentrationen begünstigt. Dagegen wirkt sich Cicaprost, via Proteinkinase A, antagonistisch auf die mRNA-stabilisierende Funktion von HuR aus und führt so zur Suppression von PAR-4. Die dynamische Aktivierung bzw. Inaktivierung von HuR könnte einen potentiellen Mechanismus darstellen, um die PAR-4-Expression und damit auch die proliferativen und inflammatorischen Eigenschaften von Thrombin in der Gefäßwand zu regulieren.

Insgesamt zeigen die Daten, dass PAR-4 ein potentielles therapeutisches Ziel darstellt, um proliferative und inflammatorische Prozesse in Restenoseanfälligen Patienten zu limitieren. Dies ist vor allem für diabetische Bypass-Patienten von Bedeutung, die von einem erhöhten Risiko einer Okklusion betroffen sind. PAR-4-Blockade würde auch vermutlich geringere Blutungskomplikationen zur Folge haben als derzeitige Strategien, PAR-1- oder Thrombin direkt zu inhibieren.

Literatur

Pavic G, Grandoch M, Dangwal S, Jobi K, Rauch BH, Doller A, Oberhuber A, Akhyari P, Schrör K, Fischer JW, Fender AC. "Thrombin receptor PAR-4 is a key regulator of exaggerated intimal thickening in diabetes." *Circulation*, 2014.

Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen, die maßgeblich am Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben: Dr. Anke Fender, Prof. Dr. Jens W. Fischer, Prof. Dr. Karsten Schrör, Prof. Dr. Bernhard Rauch und Dr. Maria Grandoch.