

Kathrin Fricke

Dr. med.

## **Mechanosensitive Genexpression in Endothelzellen**

Geboren am 09.08.1978 in Rotenburg/Wümme

Staatsexamen am 17.10.2005 an der Georg-August-Universität Göttingen

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. M. Hecker

Die durch Arteriosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit mit ihren Folgen und der apoplektische Insult stellen die Haupttodesursachen in Industrienationen dar mit gravierenden Kosten für das Gesundheitssystem. Als Prädilektionsstellen arteriosklerotischer Läsionen gelten Verzweigungen arterieller Blutgefäße mit turbulentem Strömungsprofil, resultierend in Bezirken mit niedriger laminarer Wandschubspannung und wechselndem transmuralen Dehnungsstress, so dass die auf die Endothelzellen einwirkenden hämodynamischen Kräfte in den Mittelpunkt dieser chronisch entzündlichen Erkrankung gestellt werden müssen. Dabei ist die Beeinflussung des mechano-sensitiven Stickstoffmonoxid/Superoxidanionen-Gleichgewichts durch die zwei unterschiedlichen hämodynamischen Kräfte laminare Wandschubspannung und zyklische Dehnung entscheidend für die Expression arterioskleroserelevanter Gene im Gefäßendothel. Der zyklische Deformationsreiz bewirkt einen Anstieg der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bei gleichzeitiger Limitierung der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) in Endothelzellen, resultierend in dem klinischen Bild der endothelialen Dysfunktion mit Ausbildung eines proarteriosklerotischen endothelialen Phänotyps. Im Mittelpunkt dieser Studie wurden daher die Unterschiede zwischen der protektiven Schubspannung, welche die endotheliale NO-Synthese aufrecht erhält, und der proarteriosklerotischen zyklischen Dehnung im Hinblick auf die beteiligten Mechanismen der Mechanoperzeption und -transduktion gestellt. Stellvertretend für die Gruppe schubspannungs- bzw. dehnungsinduzierter Gene wurde die hämodynamische Modulation der endothelialen NO-Synthase (eNOS) und der Glutathioperoxidase (GSH-Px) untersucht. Exposition der humanen Endothelzellen gegenüber arterieller laminarer

Wandschubspannung hatte einen vierfachen Anstieg der eNOS-Expression zur Folge, während sich die GSH-Px-Expression bei zyklischer Dehnung verdoppelte.

Ein wichtiges Subkompartiment in der luminalen Zellmembran für zahlreiche Mechanosensoren und Signalmoleküle sowie den Hauptlokalisationsort der eNOS bilden die Caveolae. Die Disintegration dieser verhinderte den schubspannungs-induzierten eNOS-Expressionsanstieg. Eine Blockierung mechanosensitiver Kation-kanäle mit Gadolinium hatte dagegen keinen Einfluss auf die eNOS- bzw. GSH-Px-Expression und somit auf die beiden hämodynamischen Kräften zugrunde liegenden Signalwege.

Beim weiteren Mechanotransfer in die Tiefe der Zelle spielen die Isoformen der mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK) eine wichtige Rolle. Durch beide Stimuli wurde der c-Jun-Kinase/Aktivatorprotein-1 (JNK/AP-1)-Signalweg aktiviert, resultierte in Abhängigkeit von der jeweiligen Kraft aber in einer gegensätzlichen Regulation der Genexpression. Während der JNK/AP-1-Signalweg offenbar wesentlich für die schubspannungsinduzierte eNOS-Expression ist, hatte er auf die dehnungsinduzierte GSH-Px-Expression einen inhibitorischen Effekt. Weitgehend vergleichbare Beobachtungen wurden bei einer Hemmung der Rho-Kinase (ROCK) gemacht, die eine wichtige Rolle bei deformationsbedingten Änderungen des endothelialen Zytoskeletts spielt. Eine Hemmung dieser Proteinkinase verhinderte den schubspannungsinduzierten Anstieg der eNOS-Expression, während die dehnungsinduzierte GSH-Px-Expression verstärkt war. Stromabwärts der ROCK spielt die bei zyklischer Deformation der Zellen aktivierte p38MAPK eine wichtige Rolle. Dementsprechend konnte mithilfe eines spezifischen Decoy-Oligodesoxynukleotids gegen Transkriptionsfaktoren der CCAAT/Enhancer Binding Protein (C/EBP)-Familie, entsprechenden Gelshift-Analysen und pharmakologischer p38MAPK-Blockade gezeigt werden, dass diese Proteinkinase mit konsekutiver Aktivierung des Transkriptionsfaktors C/EBP $\beta$  und/oder  $\delta$  die dehnungsinduzierte Expression der GSH-Px in humanen kultivierten Endothelzellen vermittelt. Diese ersten Einblicke in die unterschiedlichen Mechanotransduktionsmechanismen bei laminarer Wandschubspannung bzw. zyklischer Dehnung und die nachgeschaltete Expression kritischer Redoxenzyme könnte eine wichtige Grundlage für die Entwicklung neuartiger Strategien für die Prävention bzw. Therapie der Arteriosklerose darstellen.