

Götz Hofmann  
Dr.med.

Untersuchung des Effektes von Early Growth Response  
Gene-1 (Egr-1) auf die Entstehung und Progression atherosklerotischer  
Läsionen und deren Stabilität unter Verwendung eines atherogenen  
Tiermodells

Geboren am 27.08.1982 in Heilbronn  
(Staats-)Examen am 26.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Bea

Early growth response gene-1 (Egr-1), ein Prototyp der Familie der Zinkfingertranskriptionsfaktoren, ist ein Regulator vieler Gene, die eine wichtige Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen spielen. Innerhalb atherosklerotischer Läsionen wird Egr-1 in vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert, dazu gehören glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Monozyten bzw. Makrophagen. Da Makrophagen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen spielen, untersucht diese Arbeit die Effekte des Egr-1 Ausfalls in von hämatopoetischen Stammzellen abgeleiteten Zellen auf die Entwicklung der Atherosklerose in einem hyperlipidämischen Mausmodell. Hierfür wurde Knochenmark von Egr-1 Knock-out Mäusen und einer Wildtypkontrolle in LDL-Rezeptor Knock-out Mäuse transplantiert, nachdem diese mit einer letalen Dosis bestrahlt worden waren.

Nach 26 Wochen „Western-Typ Diät“ wurden atherosklerotische Läsionen am Aortensinus sowie die Expression inflammatorischer Gene in den Aorten gemessen. Mäuse mit Egr-1 defizientem Knochenmark zeigten kleinere atherosklerotischer Läsionen als Mäuse mit Wildtyp Knochenmark ( $318736 \mu\text{m}^2 \pm 98910 \mu\text{m}^2$  gegenüber  $404539 \mu\text{m}^2 \pm 92408 \mu\text{m}^2$ ,  $p < 0.005$ ). Auch die Größe des nekrotischen Kerns war verringert. Mit Hilfe der Immunhistochemie konnte gezeigt werden, dass Mäuse mit Egr-1 defizientem Knochenmark auch ein geringeres Vorkommen von Makrophagen innerhalb der Läsionen gegenüber der Wildtyp-Kontrolle haben. Das Vorkommen von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) war bei den Tieren mit Egr-1 defizientem Knochenmark ebenfalls verringert.

Innerhalb der Studie wurde auch eine Analyse der Genexpression durchgeführt. Diese zeigte ein reduziertes Vorkommen von Vascular-Cell-Adhesion-Molecule (VCAM-1), einem wichtigen Adhäsionsmolekül während der Atheroskleroseentstehung.

Diese Ergebnisse wurden durch In-vitro-Versuche bestätigt, wo ein Ausfall von Egr-1 bei Peritonealmakrophagen weniger VCAM-1-mRNA Expression im Vergleich zur Wildtyppopulation nach Stimulation mit Lipopolysacchariden verursachte. Die Arbeit kann also zeigen, dass Egr-1 in vom Knochenmark abstammenden Zellen die Makrophagenakkumulation und die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen begünstigt, möglicherweise über die erhöhte Expression von VCAM-1.