



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Der Einfluss des MEK5/Erk5-Signalweges auf humane Endothelzellen**

Autor: Nils Ohnesorge  
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Goebeler

Durch Untersuchungen an Knockout-Mausmodellen wurde die besondere Bedeutung des MEK5/Erk5-Signalweges für die Funktion des vaskulären Endothels aufgedeckt. Für Erk5 konnte zudem kürzlich gezeigt werden, dass neben zahlreichen anderen Stimuli der Signalweg auch durch Schubspannung aktiviert wird, die durch den Blutfluss auf das Endothel einwirkt. Da die Schubspannung positive Effekte im Endothel induziert, u.a. eine anti-apoptotische und entzündungshemmende Wirkung, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, über welche Mechanismen der MEK5/Erk5-Signalweg diese Effekte erzielt.

Durch Überexpression der konstitutiv-aktiven Mutante MEK5D in primären Endothelzellen konnte der Erk5-Signalweg spezifisch aktiviert und in einem Microarray die resultierende Genexpression analysiert werden. Die Auswertung des Microarrays der Erk5-Aktivierung ließ u.a. einen Einfluss des Signalweges auf Entzündungs-, Apoptose- und Migrationsphänomene vermuten, was auch in verschiedenen funktionellen Assays bestätigt wurde. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Erk5-Aktivierung vasoprotektive Effekte im Endothel erzielte, die dem durch Schubspannung induzierten Phänotyp ähneln. Die Exposition von Endothelzellen mit Statinen, einer ebenfalls als vasoprotektiv bekannten Stoffklasse von Pharmazeutika, führte gleichfalls zur Aktivierung von Erk5 und zur Induktion von dessen Zielgenen.

Als Vermittler dieser Signale wurden die Transkriptionsfaktoren KLF2 und KLF4 gefunden. Während die Rolle von KLF2 in der MEK5/Erk5-Signaltransduktion bereits bekannt war, so konnte in diesem Zusammenhang erstmals die Bedeutung von KLF4 aufgezeigt werden. Als nächstes wurden Erk5, KLF2 oder KLF4 in RNAi-Versuchen depletiert. Dadurch ließen sich die vasoprotektiven Effekte des MEK5D-aktivierten Signalweges in den Endothelzellen, ebenso wie die von Statinen induzierte Gen- oder Proteinexpression, wieder aufheben. Dabei hat sich auch gezeigt, dass KLF2 und KLF4 teils gleiche, teils unterschiedliche Effekte haben. Während manche der gefundenen Zielgene wie NOS3 von beiden Transkriptionsfaktoren reguliert werden können, so scheint z.B. THBD ausschließlich von KLF2 und PAI2 nur von KLF4 abhängig zu sein.

Insgesamt verdeutlicht diese Arbeit die Bedeutung des MEK5/Erk5-Signalweges für die Vermittlung der protektiven Eigenschaften in Endothelzellen, wie sie z.B. durch den laminaren Blutfluss in den Gefäßen erzeugt werden und eröffnet die Möglichkeit spezifischere Agonisten als Statine für diesen Signalweg zu entwickeln, um Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose vorzubeugen oder zu behandeln.