

Philipp Christian Seppelt
Dr. med.

Adenovirale Gentherapie in einem Aorten-Transplantationsmodell der mgR/mgR Marfan-Maus induziert Gefäßinflammation bei marfanassoziertem Endotheldefekt

Fach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. Klaus Kallenbach

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte systemische Bindegewebserkrankung mit einer Prävalenz von 1:3000 bis 1:5000 und wird durch heterogene Defekte im FBN1-Gen verursacht. Marfan-Patienten entwickeln aufgrund einer erhöhten proteolytischen Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen eine progrediente Dilatation der Aortenwurzel. Als Folge steigt ihr Risiko für eine lebensbedrohliche Dissektion der Aorta. Ziel dieser Arbeit war es, die Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen in der Aorta der Fibrillin-1 hypomorphen Marfan-Maus (mgR/mgR) durch die Überexpression von humanem Tissue Inhibitor of Matrix-Metalloproteinasen-1 (TIMP-1) zu inhibieren und die Gefäßwand der Mauseorta nachhaltig zu stabilisieren.

Thorakale Aorten der Marfan-Maus wurden vor der heterotopen Transplantation in die infra-renale Position mit Adenoviren codierend für humanes TIMP-1 behandelt (Gruppe I, je Gruppe n=7). Als Kontrolle wurden Marfan-Aorten mit Adenoviren codierend für β -Galaktosidase beimpft (Gruppe II) oder erhielten keine virale Therapie (Gruppe III). Wildtypmäuse wurden nach gleichem Protokoll behandelt und erhielten analog keine (Gruppe IV) oder eine Therapie mit Adenoviren codierend für humanes TIMP-1 (Gruppe V).

Die erfolgreiche Expression der Transgene wurde durch Western Blot Proteinanalyse sowie immunhistologische und durch β -Galaktosidase-Färbungen bestätigt. Eine *in situ* Zymographie zeigte, dass durch Überexpression von humanem TIMP-1 die Degradierung von Kollagen in der Marfan-Aorta sichtbar reduziert wird.

Unabhängig von der Versuchsgruppe wiesen Marfan-Aorten eine erhöhte Anzahl von Elastin-strangbrüchen auf. Die Elastolyse in der Marfan-Aorta wurde durch die adenovirale Überexpression von humanem TIMP-1 nicht inhibiert. Nach Virusbehandlung entwickelte sich ausschließlich in der Marfan-Aorta eine inflammatorische Intimahyperplasie mit konsekutiver Stenose des Gefäßlumens. Immunhistochemisch ließ sich als inflammatorisches Korrelat eine ausgeprägte Invasion von Monozyten in die Gefäßwand darstellen. Wildtypgefäße zeigten nach adenoviraler Transduktion von humanem TIMP-1 keine Inflamationsprozesse. Die Endothelbarriere der Marfan-Aorta wies sowohl strukturelle als auch funktionelle Besonderheiten auf: Elektronenmikroskopisch stellte sich der basolaterale Raum der Marfan-Aorta verbreitert und mit Auflockerung der Zellverbände dar. Hinzukommend war die Diffusion von Albumin durch die Endothelbarriere in der Marfan-Aorta im Vergleich zur Wildtypaorta signifikant erhöht.

Eine erhöhte Permeabilität des Marfan-Endothels ist eine Erklärung für die beobachtete Gefäßinflammation nach adenoviraler Gentherapie. Diese neuen Ergebnisse unterstreichen die Rolle des pathologisch veränderten Endothels bei der Ausbildung des vaskulären Marfan-Phänotyps. Die Stabilisierung der defekten Endothelbarriere wäre ein vielversprechender und neuartiger Kausalansatz in der Therapie des Marfan-Syndroms.