

Fan Jiang

Dr. sc. hum

Endothelial cell modulation of cardiomyocyte gene expression

Physiologie/Medizinischen Fakultät Heidelberg

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Mikrovaskuläre Endothelzellen und Kardiomyozyten sind zwei Zelltypen, welche in vivo in anatomisch in direktem Kontakt zueinander stehen, was nahelegt, dass diese Zellen miteinander interagieren. In unseren in vitro Co-kultur Experimenten haben wir in Kardiomyozyten eine signifikante Zunahme der ANP und BNP mRNA Expression, sowie der darauf folgenden ANP Sekretion feststellen können, wenn Kardiomyozyten entweder zusammen mit Endothelzellen kultiviert wurden, oder mit Endothelzell-konditioniertem Medium behandelt wurden. In Verbindung mit früheren Ergebnissen, welche auf eine entscheidende Rolle für ANP und BNP in der Erhaltung der kardiale Homöostase hindeuten, liefern unsere Ergebnisse weitere Beweise, dass parakrine Signalwege der kardialen mikrovaskulären Endothelzellen die Funktion von Kardiomyozyten modellieren.

Gabe von Endothelin-1, welches Endothelzellen aktiviert, konnte in unseren Versuchen den parakrin vermittelten Effekt auf die Genexpression der Kardiomyozyten verstärken, was Endothelin-1 Stimulation als bisher unbekanntem Faktor in der parakrinen Signalübertragung zu adulten Kardiomyozyten über die Expression fötaler Gene wie ANP und BNP, nahelegt. Erhöhte Endothelin-1 Plasmakonzentrationen wurden bereits in der Vergangenheit bei Hypertonie und ventrikuläre Hypertrophie festgestellt. Gleichsam wurden mikrovaskuläre Aktivierung und Entzündung zusammen mit diesen Krankheitsbildern gefunden. Die gezeigten Ergebnisse bestätigen wie wichtig die mikrovaskuläre Homöostase in der Pathogenese dieser komplexen kardialen Erkrankungen ist und könnte die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze ermöglichen, welche die mikrovaskulären Endothelzellen und ihre Interaktion mit

Kardiomyozyten ins Ziel fassen. Ein möglicher Ansatz könnte die Inhibition des Calcineurin-NFAT Signalwegs sein. Diese Inhibition unterbindet die Aktivierung der Expression fötaler Gene in Kardiomyozyten, nachdem diese mit konditioniertem Medium von Endothelin-1-aktivierten Endothelzellen behandelt wurden.

Schon in zahlreichen Studien wurde die Balance zwischen Angiogenese und Kardiomyozytenwachstum im Zusammenhang mit Hypertrophie untersucht. In unserem Experiment hat Angiotensin-2 alleine oder in Kombination mit exogenem Endothelin-1 einen konzentrationsabhängigen Effekt auf die Kardiomyozytenexpression und Sekretion von ANP. Da die Angiotensin-2 Konzentration im Plasma von Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz erhöht ist, könnten unsere Ergebnisse weitere Studien anregen, welche die Rolle von Angiotensin-2 im kardialen Remodelling-Prozess behandeln.

Die massenspektrometrische Analyse von Zellkulturmedium, in welchem Endothelzellen kultiviert wurden, zeigen deutliche qualitative Unterschiede im Proteingehalt, wenn die Endothelzellen zuvor mit Endothelin-1 stimuliert wurden im Vergleich zu nicht stimulierten Endothelzellen. Anschließend durchgeführte proteomische Untersuchungen der detektierten Proteine deuten darauf hin, dass diese wichtig für Bildung von Exosomen, RNA-Faltung und Endothelzell-Kardiomyozyten-Interaktionen sind.

Es ist bekannt, dass Mikro-RNA in dieser Art der Zell-zu-Zell Kommunikation involviert sind. Es ist daher möglich, dass exosomale Mikro-RNA aus Endothelzellen nicht nur den hier Beschriebenen Effekt haben, sondern ein potentiell Ziel darstellen um künftig fehlerhafte Endothelzell-zu-Kardiomyozyten-Kommunikation zu behandeln.