

Marcin Zaradzki

Dr. med.

Inhibition der aortalen Elastolyse durch Decoy Oligodesoxynukleotide-vermittelte Hemmung der Transkription von Matrix-Metalloproteinasen in der Fibrillin-1 defizienten Maus mgR/mgR (Marfan-Modell)

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Kallenbach

Das Marfan Syndrom ist eine durch Mutationen im Fibrillin-1 Gen verursachte, komplexe genetische Erkrankung mit sehr pleomorpher Ausprägung. Seine Leitsymptome sind vaskuläre Veränderungen, Linsenluxationen und Skelettdeformitäten. Die lebenslimitierenden Faktoren sind jedoch die vaskulären Veränderungen wie Aortenaneurysmen und Aortendissektionen.

Die vaskuläre Komponente des Marfan Syndroms ist pathophysiologisch durch eine Instabilität der Mikrofibrillen in der aortalen Media gekennzeichnet. Diese beruht, unter anderem, auf einer abnorm hohen Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) in glatten Muskelzellen der Aortenwand. Diese Gruppe von Enzymen bewirkt eine Elastolyse und trägt dadurch zur progredienten Destabilisierung der Gefäßwandung bei.

Die Expression der Matrix-Metalloproteinasen wird hauptsächlich durch die Transkriptionsfaktoren AP-1 (activator protein-1) und NF-κB (nuclear factor - κB) kodiert. Daher wurde in dieser Studie AP-1 als Ziel für eine potentielle Therapie ausgesucht.

Da die homozygote Fibrillin-1 defiziente genetisch veränderte Maus (mgR/mgR), ähnlich wie Patienten mit Marfan-Syndrom, eine erhöhte MMP-Aktivität in den glatten Muskelzellen der Aortenwand mit einer altersabhängig zunehmenden Fragmentierung elastischer Fasern aufweist, ist sie als Kleintiermodell für das Marfan-Syndrom akzeptiert..

Unter Verwendung des Marfan-Maus Modells wurde im Rahmen dieser Studie beabsichtigt, durch die ex vivo-Inkubation von Aortentransplantaten mit für AP-1 spezifischen, Decoy Oligodesoxynukleotiden (dODN) eine Hemmung der Expression und in Folge dessen, eine Absenkung der MMP-Aktivität im Transplantat herbeiführen. dODN sind kurzkettige DNA-Doppelstränge (15-25 Basenpaare lang), die eine spezifische DNA-Bindungsstelle des Zieltranskriptionsfaktors imitieren und ohne Hilfsmittel in die Zielzellen transportiert werden. Durch die Bindung des Transkriptionsfaktors an das dODN wird dieser effektiv neutralisiert und die nachgeschaltete Genexpression gehemmt.

Mit diesem Projekt ist es gelungen, den Nachweis zu erbringen, dass die verwendeten dODNs die pathologisch erhöhte Transkription der MMPs im Marfan-Syndrom, durch spezifische Hemmung von essentiellen Transkriptionsfaktoren reduzieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Endothelzellbarriere im Marfan-Syndrom aufgrund von abgebauten

Zell-Zell Kontakten durchlässiger ist als in der wildtyp Maus ist. Als entscheidender Punkt wurde durch die Behandlung mit den AP-1 spezifischen dODN eine Minderung der Elastolyse in den transplantierten Aorten der fibillin-1 defizienten Mäuse erreicht.

Durch diesen Nachweis lässt sich eindeutig zeigen, dass die frühe wirksame Neutralisierung von AP-1 einen reduzierenden Effekt auf die Pathogenese von Aneurysmen im Marfan-Syndrom hat. Dieses zusätzliche Wissen könnte man verwenden, um medikamentöse Behandlungsstrategien anzupassen und zu verbessern.