



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

**Glukose-vermittelte Zellschädigung, Inflammation und  
epigenetische Modifikationen in Endothelzellen; N-Oktanoyl-  
Dopamin, ein potentielles Therapeutikum?**

Autor: Björn B. Hofmann  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Endothelzellen spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung der vaskulären Diabetes-Komplikationen, wobei die verbreitete Annahme besteht, dass eine ROS-induzierte Aktivierung des NFκB-Pathways nicht nur hierbei, sondern auch bei der Ausbildung des Metabolic Memory über die Beeinflussung von Histonmodifikationen eine Rolle spielt. Da diese Vermutung aber nicht endgültig bestätigt wurde, überprüft die vorliegende Studie, ob Hoch-Glukose eine NFκB-vermittelte Inflamationsreaktion induziert und ob es Parallelen zwischen Hoch-Glukose- und Inflamations-assoziierten Histonmodifikationen gibt. In Zuge dessen wird auch untersucht, ob das Dopamin-Derivat N-Oktanoyl-Dopamin (NOD), welches sowohl antioxidative, als auch NFκB-inhibierende Eigenschaften aufweist, vor einer Einschränkung der Zell-Viabilität durch Hoch-Glukose sowie vor Histonmodifikationen und der damit verbundenen Ausbildung des Metabolic Memory schützen kann und somit ein potentielles Therapeutikum darstellt. Hierbei wurde auch der Effekt NODs auf den IFNγ-Pathway untersucht.

Hoch-Glukose ist in dem genutzten HUVEC-Modell weder in der Lage NFκB-assoziierte Gene zu induzieren, noch sensibilisiert Hoch-Glukose die Endothelzellen für eine nachfolgende NFκB-vermittelte Entzündungsreaktion. Auch bei der Vermittlung von Hoch-Glukose-induzierten Histonmodifikationen scheint der NFκB-Pathway in HUVECs keine Rolle zu spielen, da die Hoch-Glukose- und Inflamations-assoziierten Histonmodifikationen kein gemeinsames Muster aufzeigten.

Der ebenfalls in dieser Studie aufgezeigte protektive Effekt NODs im Rahmen der Hoch-Glukose-vermittelten Endothelzellschädigung ist daher höchstwahrscheinlich NFκB unabhängig vermittelt worden. In diesem Zusammenhang konnte für NOD im Allgemeinen ein heterogener Effekt auf NFκB-assoziierte Gene bestätigt werden sowie eine den NFκB-Pathway-übergreifende Wirkung NODs aufgezeigt werden. NOD war ebenso mit einer Verminderung der durch Hoch-Glukose und NFκB-Aktivierung vermehrt auftretenden Trimethylierung des Lysins an Position 4 des Histon 3 (H3K4me3) assoziiert, wodurch seine protektiven und antiinflammatorischen Effekte womöglich vermittelt werden.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass in dem genutzten HUVEC-Modell sehr wahrscheinlich keine NFκB-vermittelte Entzündungsreaktion durch Hoch-Glukose induziert wird. Zusätzlich konnte in dieser Studie für NOD ein protektiver Effekt in Bezug auf durch Hoch-Glukose verursachte Einschränkung der Zell-Viabilität und Histonmodifikationen gezeigt werden. Im Einklang mit seinen vorbeschriebenen antiinflammatorischen Eigenschaften könnte NOD auf diese Weise nicht nur potentielles Therapeutikum der Prävention und Behandlung von (Spät)Komplikationen und der Ausbildung des Metabolic Memory im Rahmen einer Diabeteserkrankung sein, sondern lässt auch protektive Effekte im Rahmen der Entwicklung autoimmuner Erkrankungen, wie beispielsweise eines Typ I Diabetes, vermuten.