

Thomas Athanasiou  
Dr. med.

## **Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) und humane glatte Muskelzellen: Aktivierung von Mitogen-aktivierten Protein Kinasen**

Geboren am 16.06.1977 in Athen/Griechenland  
Reifeprüfung am 18.05.1995 in Mannheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002  
Physikum am 24.03.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 24.04.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kreuzer

Bei der Atherogenese wird der Aktivierung, Dedifferenzierung und Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäßwand (VSMC) eine wesentliche Rolle zugeschrieben. In diesem Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß das Chemokin MCP-1 einen deutlichen proliferationssteigernden Effekt auf diese Zellen ausübt. Die Anwesenheit des spezifischen Rezeptors CCR2 auf den Zellen als Voraussetzung für die Entfaltung der MCP-1-Wirkung wurde nachgewiesen. Als zugrundeliegenden Signaltransduktionsweg haben wir eine G-Protein- und MEK1/MEK2-abhängige Kaskade nachweisen können. Die Proliferation der glatten Muskelzellen war an die Aktivierung des TF AP-1 gebunden, nicht jedoch an die Aktivierung von NF- $\kappa$ B.

Die MAP-Kinasen ERK 1/2 stehen in positivem Zusammenhang mit der erhöhten Proliferationsrate einer Zelle. Eine Aktivierung dieser MAP-Kinasen durch MCP-1 konnte ebenfalls in dieser Arbeit nachgewiesen werden. Desweiteren wurde eine G-Protein- und MEK1/MEK2-Abhängigkeit des zugrundeliegenden Signaltransduktionswegs gezeigt. Zusammengefaßt führen die Daten zu der Annahme, daß das Chemokin MCP-1 durch die Erhöhung der Proliferationsrate der glatten Muskelzellen der Gefäßwand, den arteriosklerotischen Prozeß der Gefäße initiieren und unterhalten kann. Eine denkbare therapeutische Alternative wäre, das MCP-1 durch spezifische Antikörper oder natürliche bzw. synthetisch hergestellte Inhibitoren seiner Signaltransduktionskaskade, in seiner Wirkung zu hemmen.