

Liqun Gu

Integrin-abhängige Induktion von chemotaktischen Faktoren in Endothelzellen in
Abhängigkeit von Proteinen der extrazellulären Matrix

Geboren am 20. 01. 1970 in Shanghai VR China

Reifeprüfung am 07. 07. 1988 in Shanghai VR China

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001

Physikum am 21. 03. 1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in der Klinik der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 15. 11. 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr med. Jörg Kreuzer

In der frühen Phase der Atherogenese findet sich eine Akkumulation von zirkulierenden Monozyten an die Endothelzellen und eine Migration der Monozyten in den Subendothelialraum. Bei Untersuchungen von arteriosklerotischen Plaques wurde eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (ECM) festgestellt. Es ließen sich bereits in frühen Stadien der Erkrankung eine ausgeprägte Zunahme an Fibronectin und Fibrinogen in der Arterienwand nachweisen. ECM-Proteine können mit Zellen über die Integrine in Kontakt treten. Dieser Kontakt kann im Inneren der Zelle eine Signalkaskade auslösen, die zu Geninduktionen führen kann. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Effekt dieser Proteine auf die Induktion von chemotaktischen Faktoren in EC zu untersuchen und den möglichen Signaltransduktionsweg zu charakterisieren. Aortale EC des Schweins wurden auf Gelatine, Fibronectin und Fibrinogen ausgesät. Das serumfreie und von den EC konditionierte Medium wurde nach 24 Stunden gesammelt, in einer Chemotaxiskammer eingesetzt und die Migration von humanen Monozyten untersucht. Es zeigte sich, dass die auf Fibrinogen kultivierten EC die stärkste chemotaktische Aktivität für Monozyten aufwies. Die Matrix-Bestandteile können über spezifische Rezeptor-Glycoproteine, die sogenannten Integrine, an die Zelloberfläche ankoppeln. Da die meisten davon die RGD-Sequenzen, in den von ihnen gebundenen Matrixbestandteilen zu erkennen

scheinen, wurden RGD-Peptide als Hemmstoff eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass RGD-Peptide die Induktion von chemotaktischen Faktoren bei Zellen auf Fibrinogen signifikant reduziert, während es für EC auf Gelatine nur einen geringen Einfluß hatte. Es ist weiterhin bekannt, dass viele Chemokine und Zytokine über einen Protein Kinase C- (PKC) und Tyrosin Kinase-abhängigen Mechanismus reguliert werden, deshalb wurde der Einfluß der PKC und Tyrosinkinase auf die Matrixprotein-abhängige Induktion der chemotaktischen Aktivität von Monozyten untersucht. Dabei wurden der PKC-Inhibitor Bisindolylmaleimid II (GF109203x) und der Tyrosinkinase-Inhibitor Herbimycin A eingesetzt. Es zeigte sich, dass beide Inhibitoren die Chemotaxis von Monozyten in Zellen auf Fibrinogen stärker reduzieren konnten. Es ist bekannt, dass monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), Interleukin-8 (IL-8) und platelet-derived growth Faktor (PDGF) Monozyten chemotaktisch anziehen können. Ob in den Zellüberständen MCP-1, IL-8 und PDGF vorhanden waren, wurde mit Hilfe einer ELISA quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass alle Zellen diese Substanzen sezernierten, jedoch die Sekretion von MCP-1 durch auf Fibrinogen ausgesäte Zellen am größten war. Die IL-8 und PDGF- AB Sekretion von Zellen auf Fibrinogen und Fibronectin war ebenfalls vermehrt vgl. mit den Sekretion von auf Gelatine ausgesäten Zellen.

Wie diese Arbeit zeigt, kann die Interaktion von extrazellulärer Matrix und Endothelzellen eine Induktion von chemotaktischen Faktoren hervorrufen. Diese Interaktion scheint integrinabhängig zu sein.

