

Diane Schick  
Dr. med.

## **Expression von Wnt5a – einem Mitglied der Wnt-Protein-Familie – in glatten Muskelzellen der Gefäßwand**

Geboren am 22.06.1977 in Öhringen  
Reifeprüfung am 2.07.1996 in Öhringen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SoSe 1998 bis WS 2004/2005  
Physikum am 21.03.2000 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal und Sursee (CH)  
Staatsexamen am 19.10.2004 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

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

Die Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche, progrediente Veränderung der Arterienwand, die aufgrund ihrer klinischen Folgeerscheinungen – allen voran des Myokardinfarkts und des Schlaganfalls – weltweit die häufigste Todesursache darstellt. Zahlreiche Signaltransduktionswege sind an der Pathologie der Atherogenese beteiligt. Auch die Wnt-Signaltransduktionswege könnten hierbei eine Rolle spielen. Erste Hinweise darauf zeigen die hier erhobenen Daten. Im Rahmen der lokalen atherosklerotischen Veränderungen kommt es unter anderem zu einer vermehrten Interleukin-6 (IL-6)-Sekretion durch Gefäßmuskelzellen (SMC) sowie zu einer Erhöhung der Endothelin-1 (ET-1)-Ausschüttung durch Endothelzellen. Nachdem vor kurzem gezeigt werden konnte, dass einerseits Wnt5a und Interleukine – darunter IL-6 – in chronisch entzündlichen Prozessen erhöht sind und andererseits die Expression und Sekretion von IL-6 auf Stimulation mit Wnt5a gesteigert wird, wurde ein Zusammenhang zwischen Wnt5a und der Atherogenese vermutet. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss von Wnt5a auf die Atherogenese mittels Gefäßmuskelzellen zu untersuchen. Zunächst konnte der Nachweis erbracht werden, dass Wnt5a und der korrespondierende „Frizzled-2“ (Fz2)-Rezeptor in Gefäßmuskelzellen exprimiert werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass neben der bekannten Expressionssteigerung von IL-6 auch eine Zunahme der Expression sowohl von Wnt5a als auch von Fz2 in Gefäßmuskelzellen durch ET-1 verursacht wird. Im Folgenden wurde ein effizientes Transfektionsmodell etabliert, mit dessen Hilfe Wnt5a in glatten Muskelzellen zur Überexpression gebracht werden konnte, um den Einfluss von Wnt5a auf die Interleukin-Sekretion von SMC zu spezifizieren. Es gelang ein rekombinantes Wnt5a-exprimierendes Adenovirus (AdWnt5a) zu produzieren und damit ein System für die Infektion von glatten Muskelzellen, die sich sonst schlecht transfizieren lassen, zu entwickeln. Damit konnte für Wnt5a eine ‚sensibilisierende‘ Wirkung auf ET-1-Stimulation nachgewiesen werden, die sich in einer signifikanten Erhöhung der IL-6-Sekretion von – mittels Wnt5a-Adenovirus transfizierten – SMC widerspiegelt. Diese Beobachtung ist ein Hinweis, dass Wnt5a bei der Atherogenese eine wichtige Rolle spielen könnte.