



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Regulation der Expression von Matrix-Metalloproteinasen bei
kalzifizierender Aortenklappenstenose**

Autor: Rafael Piñol
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Die kalzifizierende Aortenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung sowie die Hauptursache eines Herzklappenersatzes bei Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter. Sie ist geprägt durch eine massive fibrotische Verdickung der Klappensegel mit ausgeprägtem Umbau der extrazellulären Matrix. Die kalzifizierende Aortenstenose wurde lange als passiv-degenerative Erkrankung angesehen; neuere Studien sprechen jedoch für einen aktiven Krankheitsprozess, dessen molekulare Mechanismen der Atherosklerose ähneln. So führten frühere Studien den Matrixumbau bei kalzifizierender Aortenstenose auf eine vermehrte Expression von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) zurück, eine Enzymfamilie, die auch an verschiedenen anderen Erkrankungen mit vermehrtem Matrixumbau beteiligt ist. Die molekularen Mechanismen des Matrixumbaus sowie ihre Regulatoren sind jedoch bisher nur unzureichend bekannt. Ein möglicher Mechanismus ist die Regulation durch ein inflammatorisches Gewebemilieu, wie es auch bei kalzifizierender Aortenstenose vorliegt. Vor dem Hintergrund dieser Hypothese hatte die vorliegende Arbeit daher das Ziel, die differentielle Expression von MMP-1, MMP-2 und des endogenen MMP-Inhibitors Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)-1 in Gewebelysaten stenotischer und normaler Aortenklappen sowie den Einfluss des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-1 β zu untersuchen. Bei der Untersuchung von Gesamtprotein-Extrakten stenotischer und normaler Aortenklappen mittels Western Blot zeigte sich eine vermehrte Expression von MMP-1 und MMP-2 bei stenotischen Klappen gegenüber normalen Klappen, während TIMP-1 unverändert war. Im Zellkulturmodell humaner Aortenklappen-Fibroblasten förderte IL-1 β die Zellproliferation sowie die Expression und Aktivierung von MMP-1 und MMP-2, nicht jedoch diejenige von TIMP-1. Zusammen mit den Ergebnissen bisheriger Publikationen legen diese Ergebnisse nahe, dass die molekularen Pathomechanismen der kalzifizierenden Aortenstenose durch die Expression pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β ein entzündliches Gewebemilieu hervorrufen, das durch gesteigerte Zellproliferation sowie die vermehrte Expression und Aktivierung von MMPs zu einem ausgeprägten Umbau des Klappengewebes führt. Hier könnte sich ein Ansatzpunkt für eine anti-inflammatorische Therapie der Erkrankung ergeben.