



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

**Einfluss von TNF $\alpha$  auf Matrixumbau und Gewebeverkalkung bei degenerativ-kalzifizierender Aortenstenose**

Autor: Aslihan Sarikoç  
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Die degenerativ-kalzifizierende Stenose trikuspidaler Aortenklappen ist die häufigste Herzklappenerkrankung und Hauptursache eines Herzklappenersatzes bei Patienten über 65 Jahren. Sie stellt vor dem Hintergrund der alternden Gesellschaft einen wichtigen sozio-ökonomischen Faktor dar. Das histologische Bild der kalzifizierenden Aortenstenose ist geprägt durch eine massive Verkalkung der Klappensegel mit Umbau der extrazellulären Matrix. Die Verkalkung galt lange als eine degenerative Veränderung. In neueren Studien jedoch wird dieser Krankheitsprozess als eine chronisch entzündliche Veränderung diskutiert. Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher, die molekularen Pathomechanismen bei kalzifizierender Aortenstenose sowie ihre Abhängigkeit von inflammatorischen Mechanismen zu schildern.

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) spielen beim Umbau der extrazellulären Matrix eine wesentliche Rolle. Die Expression von MMPs wird durch das proinflammatorische Zytokin TNF $\alpha$  beeinflusst. TNF $\alpha$  ist an vielfältigen physiologischen und pathologischen Prozessen beteiligt, so auch an Immunregulation, Entzündung und Gewebeumbau. Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung im Zellkulturmodell humaner Aortenklappen-Myofibroblasten die Wirkung von TNF $\alpha$  auf die Expression von MMPs und TIMPs, die MMP-Aktivität sowie die Zellproliferation untersucht. In unserem Zellkulturmodell wurde durch Stimulation mit TNF $\alpha$  die Expression von MMP-1 zeitabhängig gesteigert, die Expression von TIMP-1 und pro-MMP-2 blieb unverändert. Weiterhin kam es zu einem progressiven Anstieg der MMP-1-Aktivität, der aktiven Form von MMP-2 sowie der Zellproliferation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass TNF $\alpha$  an der Expression und Aktivierung von MMPs beteiligt ist. In einigen Studien wurde auch der Einfluss von TNF $\alpha$  auf die vaskuläre Verkalkung nachgewiesen. TNF $\alpha$  induziert die Verkalkung *in vitro* durch Förderung eines osteogenetischen Phänotyps. Daher untersuchte die vorliegende Arbeit die Rolle von TNF $\alpha$  als möglichen molekularen Regulator der Gewebeverkalkung. Im Zellkulturmodell führte die Stimulation von TNF $\alpha$  zur Ausbildung eines osteoblasten-ähnlichen Phänotyps der Zellen mit vermehrter ALP-Aktivität, Bildung von verkalkten Zellknötchen sowie Expression des Knochen-assoziierten Proteins Osteocalcin und des Knochentyp-Isoenzym der ALP. Der essentielle osteoblastäre Transkriptionsfaktor Cbfa-1, der die Expression verschiedener Knochen-regulatorischer Proteine steuert, wurde durch die Stimulation mit TNF $\alpha$  aktiviert.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen somit, dass die kalzifizierende Aortenstenose auf aktiven molekularen Mechanismen des Matrixumbaus und der Gewebeverkalkung beruht. TNF $\alpha$  ist hieran regulatorisch beteiligt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie eröffnen daher die Perspektive einer anti-inflammatorischen Therapie der kalzifizierenden Aortenstenose.