



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

**Einfluss von RANKL auf Gewebeverkalkung und Matrixumbau bei
degenerativ-kalzifizierender Aortenstenose**

Autor: Refika Kılıç
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Die degenerativ-kalzifizierende Stenose trikuspidaler Aortenklappen ist die häufigste Herzklappen-erkrankung 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.

Als möglicher Regulator der Gewebeverkalkung wurde ein kürzlich beschriebenes Zytokinsystem der Tumornekrosefaktor-Superfamilie, das RANKL-RANK-OPG-System, untersucht. In der vorliegenden Studie führte im Zellkulturmodell die Stimulation humaner Aortenklappen-Myofibroblasten 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 RANKL aktiviert. Diese Daten sprechen für einen regulatorischen Einfluss des RANKL-RANK-OPG-Systems auf die Gewebeverkalkung bei kalzifizierender Aortenstenose.

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) spielen beim Umbau der extrazellulären Matrix eine wesentliche Rolle. Frühere Studien haben gezeigt, dass MMPs auch bei kalzifizierender Aortenstenose am Matrixumbau beteiligt sind. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit im Zellkulturmodell humaner Aortenklappen-Myofibroblasten die Wirkung von RANKL auf die Expression und Aktivierung von MMPs sowie ihre Regulation, die Expression von TIMPs und die Zellproliferation untersucht. Die Expression von MMP-1 wurde unter Stimulation mit RANKL 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 RANKL neben der Gewebeverkalkung auch den Matrixumbau reguliert.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen somit, dass die kalzifizierende Aortenstenose auf aktiven molekularen Mechanismen der Gewebeverkalkung und des Matrixumbaus beruht und RANKL hieran regulatorisch beteiligt ist. Hier könnten sich Ansatzpunkte für eine medikamentöse Therapie der kalzifizierenden Aortenstenose anschließen.