



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Die Rolle der Zell-Zell-Verbindungen in der Pathogenese der
kalzifizierenden Aortenklappenstenose**

Autor: Marvin Großmann
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggreffe

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter und die Hauptursache eines Herzklappenersatzes in westlichen Industrienationen. Sie ist charakterisiert durch eine fibrotische Verdickung und Kalzifizierung der Aortenklappe und wurde lange Zeit als eine rein degenerative Erkrankung des Alters betrachtet. Bisherige Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass die ausgeprägten Gewebeveränderungen auf aktiven Prozessen der Biomineralisierung beruhen und durch eine osteoblastäre Differenzierung der valvulären interstitiellen Zellen vermittelt werden. Trotz der zentralen Rolle von Zell-Zell-Verbindungen in der Gewebedifferenzierung, wurde deren Einfluss in der Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Studie wurde daher die Expression und Lokalisation der Zell-Zell-Verbindungen mittels Immunoblotverfahren sowie immunhistochemischer und molekularbiologischer Methoden analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zell-Zell-Verbindungen sowohl in nativen als auch in kalzifizierten Aortenklappen aus den beiden transmembranären Proteinen N-Cadherin und Cadherin-11 gebildet werden. In Verbindung mit den intrazellulären Proteinen β -Catenin, p120-Catenin und α -Catenin zeigten sie den regulären Aufbau eines „Cadherin-Catenin-Komplexes“. Darüber hinaus konnte in kalzifizierten Aortenklappen erstmals eine signifikant erhöhte Genexpression von Cadherin-11 in valvulären interstitiellen Zellen nachgewiesen werden. Da dieses Zelladhäsionsprotein vorwiegend für die Differenzierung von Osteoblasten im Knochengewebe verantwortlich ist, unterstützt dieses Ergebnis die Hypothese einer osteoblastären Zelldifferenzierung im Krankheitsprozess. Die veränderte Cadherin-Expression in valvulären interstitiellen Zellen trägt möglicherweise essentiell zur Bildung knochenähnlicher Verkalkungsherde im Aortenklappengewebe bei. Die Ergebnisse deuten daher erstmalig auf eine direkte Beteiligung von Zell-Zell-Verbindungen in der Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose hin und können zu einem besseren pathogenetischen Verständnis der Erkrankung führen.