

Christine Löffers

Dr. med.

Der T -786C-Polymorphismus des endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase-Gens im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen und sein Einfluss auf das Proliferationsverhalten und die Angiogenesekapazität von humanen Endothelzellen

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Die endotheliale Dysfunktion, ein Zustand, der sich vor allem durch eine verminderte endotheliale NO-Bioverfügbarkeit auszeichnet, ist seit Jahren als Ausgangspunkt der Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen anerkannt. Der T -786C-Polymorphismus des NOS3-Gens führt durch die Insensitivität gegenüber laminarer Schubspannung und Interleukin-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, zu einer bereits genetisch bedingten endothelialen Dysfunktion. Auch im Rahmen von Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises wie der Polymyalgia rheumatica (PMR) oder der Wegener Granulomatose (WG) lässt sich eine endotheliale Dysfunktion sowie eine vermehrte endotheliale Schädigung nachweisen, welche allerdings bisher als Folge der anhaltenden systemischen proinflammatorischen Stimuli angesehen wurde.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass der T -786C-Polymorphismus des NOS3-Gens auch einen Risikofaktor für die PMR und die WG darstellen könnte, wurde eine retrospektive, kontrollierte, genetische Assoziationsstudie durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der homozygoten -786C-Variante des T -786C-Polymorphismus im PMR-Patientenkollektiv (24,3%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (12,2%). Aufgrund der geringen Patientenanzahl konnte im Falle der WG trotz eines deutlichen Trends eine signifikante Erhöhung nicht nachgewiesen werden.

Zur weiteren Charakterisierung der Auswirkungen des T -786C-Polymorphismus auf die Endothelzellhomöostase wurde in der vorliegenden Arbeit zum einen der Einfluss auf das Proliferationsverhalten von klonal expandierten humanen Endothelzellen aus der Umbilikalvene (HUVEC) in einem *in vitro*-Zellkulturmodell, zum anderen die Angiogenesekapazität von HUVEC in einem *in vitro*-Sprossungsassay untersucht

Es zeigte sich, dass das Vorliegen einer Homozygotie für die -786C-Variante zu einer signifikant reduzierten basalen Proliferationsrate führte. Da zwar die externe Zugabe eines niedrig dosierten NO-Donors eine Proliferationssteigerung, die Zugabe eines NOS3-Inhibitoren jedoch keine Proliferationshemmung ergab, konnte die Proliferationsdifferenz zwischen Endothelzellen des C/C- und T/T-Genotyps nicht eindeutig auf den T-786C-Polymorphismus zurückgeführt werden. Einen signifikanten Einfluss des T-786C-Polymorphismus des NOS3-Gens auf die basale Angiogenese bzw. VEGF-stimulierte Angiogenese war bei ausgeprägter Variabilität innerhalb der Genotypgruppen in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Proliferations-experimente sowie der retrospektiven, kontrollierten, genetischen Assoziationsstudie tragen - gemeinsam mit den zuvor unabhängig von dieser Arbeit erhobenen Daten zur Auswirkung des T-786C-Polymorphismus des NOS3-Gens auf die Homöostase von Endothelzellen - zu der Hypothese bei, dass der T-786C-Polymorphismus des NOS3-Gens ein unabhängiger genetischer Risikofaktor für eine erhöhte endotheliale Vulnerabilität und somit für die Initiierung multifaktorieller, entzündlich-rheumatischer Erkrankungen ist. Weitere Experimente werden nötig sein, um den Einfluss des T-786C-Polymorphismus des NOS3-Gens auf das Redoxgleichgewicht und damit auf die Proliferations- und Angiogeneseregulation von Endothelzellen weiter zu charakterisieren und somit die pathogenetische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion weiter zu entschlüsseln.