

Judith Janzon

Dr. med.

**Wirkung von Monocyte Chemoattractant Protein-1 auf glatte Gefäßmuskelzellen:
Freisetzung von Interleukin-6 und Induktion der Transkriptionsfaktoren
Nuclear Factor-kappa B und Activator Protein-1**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: PD Dr. med. Christiane Viedt-Suelmann

Nach wie vor stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache in den westlichen Industrienationen dar. Viele dieser potentiell lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen entstehen dabei auf der Grundlage arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. Gerade in den letzten Jahrzehnten konnten immer neuere Erkenntnisse über den Ablauf der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen und die daran beteiligten Faktoren gewonnen werden. Einer dieser Faktoren, der im Rahmen der Atherogenese schon sehr früh eine zentrale Rolle spielt, ist das Chemokin MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*). Diesem wurde bisher fast ausschließlich eine Bedeutung als chemotaktische Substanz zur Anlockung von Monozyten zugeschrieben. Dass es darüber hinaus jedoch auch eine Wirkung im Sinne eines proinflammatorischen Mediators auf die glatten Gefäßmuskelzellen der Media ausübt, konnte in der hier vorliegenden Arbeit gezeigt werden.

Grundlegende Voraussetzung für die Ausübung einer Wirkung von MCP-1 auf die glatten Gefäßmuskelzellen ist das Vorhandensein eines spezifischen MCP-1 Rezeptors auf der Oberfläche dieser Zellen. Mittels RT-PCR konnte die Expression eines solchen Rezeptors, des *C-C Chemokine Receptors 2* (CCR2), in kultivierten humanen glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) nachgewiesen werden.

Da aus zahlreichen in jüngster Vergangenheit veröffentlichten Studien bekannt ist, dass inflammatorische Prozesse während der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen eine entscheidende Rolle spielen, richtete sich das Augenmerk bei der Untersuchung der Wirkung von MCP-1 auf glatte Gefäßmuskelzellen auf die Sekretion eines bestimmten proinflammatorischen Zytokins, des *Interleukin-6* (IL-6). Mit Hilfe eines kommerziellen ELISA gelang der Nachweis einer zeit- und dosisabhängigen Steigerung der IL-6 Sekretion aus kultivierten VSMC nach Stimulation mit rekombinantem MCP-1. Das legt die Vermutung nahe, dass *in vivo* MCP-1 ebenfalls in entscheidendem Maße mitbeteiligt ist an der Entstehung und Aufrechterhaltung inflammatorischer Vorgänge in der Gefäßwand.

Für die Entwicklung möglicher Therapieoptionen kann es von Nutzen sein, die zugrundeliegenden genregulatorischen Mechanismen der MCP-1 Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen zu kennen. Aus diesem Grund wurde die Aktivierung zweier Transkriptionsfaktoren untersucht, des *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B) und des *Activator Protein-1* (AP-1). In beiden Fällen konnte eine zeitabhängige Aktivierung dieser Transkriptionsfaktoren durch MCP-1 mittels EMSA nachgewiesen werden. In weiterführenden Experimenten zeigte sich unter Anwendung der ODN Technik, dass lediglich für NF- κ B eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Aktivierung des Transkriptionsfaktors und der erhöhten IL-6 Freisetzung besteht. Dagegen schien die durch MCP-1 induzierte gesteigerte IL-6

Sekretion aus glatten Gefäßmuskelzellen unabhängig von der Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP-1. Daraus lässt sich folgern, dass die durch MCP-1 ausgelöste Aktivierung von AP-1 einen weiteren in dieser Arbeit nicht erforschten Effekt von MCP-1 auf glatte Gefäßmuskelzellen vermittelt. Dies sollte Anlass geben für die Durchführung weiterführender experimenteller Studien zur Wirkung von MCP-1 auf Zellen der Gefäßwand.