

XiaoXin Sun

Dr. med.

Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium improves Endothelial Dysfunction of Vascular Grafts submitted to Ischemia/Reperfusion Injury in 15-month-old rats

Promotionsfach: Klinik für Herzchirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó, PhD

Patienten, die an einer schweren Koronararterienerkrankung leiden, benötigen in der Regel eine Bypassoperation an der Koronararterie. Einer der Hauptfaktoren für die Herzfunktionsstörung nach einer Herzoperation ist eine Ischämie- / Reperfusionsschädigung (IR). Die durch das Alter des Patienten hervorgerufene vaskuläre Beeinträchtigung wird während der Transplantatentnahme, der Kühllagerung und der warmen Reperfusion weiter verstärkt. Infolgedessen haben ältere Patienten, die sich einer Bypassoperation für Koronararterien unterziehen, ein hohes Risiko für postoperative kardiovaskuläre Komplikationen. Kürzlich wurden vorteilhafte Auswirkungen eines konditionierten Mediums mit aus Knochenmark stammenden mesenchymalen Stammzellen in einem experimentellen Modell einer Ischämie- / Reperfusionsschädigung beobachtet. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Auswirkungen von physiologischer Kochsalzlösung, die mit konditioniertem Medium angereichert ist, auf Gefäßtransplantate gegen Ischämie- / Reperfusionsschäden sowohl bei jungen (3 Monate alten, junge-IR Gruppe) als auch bei 15 Monate alten Ratten (alte-IR Gruppe) und untersuchten den Caspase-12-vermittelten endoplasmatisch - retikulumspezifischen Apoptosepfad.

In den beschriebenen Studien fanden wir heraus, dass das Altern mit strukturellen Veränderungen in der Gefäßwand (z.B. einem vergrößerten Lumenbereich), einem Anstieg des Aortenkollagengehalts und einem höheren Caspase-12 mRNA - Expressionsniveaus im Vergleich zu jungen Ratten verbunden war. *In vitro* Organbadexperimente zeigten, dass eine beeinträchtigte endothelabhängige Vasorelaxation gegen Acetylcholin sowohl in der junge-IR Gruppe als auch in der alte-IR Gruppe im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen durch konditioniertes Medium signifikant verbessert war (maximale Relaxation gegen Acetylcholin: junge 80±1% vs. junge-IR 65±2% vs. junge-IR+CM 73±2%,

$p < 0.05$; alte $65 \pm 1\%$ vs. alte -IR $38 \pm 2\%$ vs. alte -IR+CM $54 \pm 3\%$, $p < 0.05$). Darüber hinaus zeigte die Inkubation von jungen und alterten Aortenringen, die einer Ischämie- / Reperfusionsschädigung mit konditioniertem Medium unterzogen wurden, niedrigere Caspase-12 mRNA - Expressionsniveaus (relative Ausdrucksebene: junge 1 ± 0.5 vs. junge-IR 15 ± 6 vs. junge-IR+CM 5 ± 1 , $p < 0.01$; alte 20 ± 6 vs. alte-IR 18 ± 6 vs. alte -IR+CM 5 ± 3 , $p = 0.12$). Caspase-12 zeigte im Vergleich zu junge-IR Gruppe zudem eine signifikant verminderte Immunreaktivität in der junge-IR+CM Gruppe (Caspase-12 Score: junge 1 ± 0.2 vs. junge-IR 2 ± 0.3 vs. junge-IR+CM 1 ± 0.2 , $p < 0.05$). Der bereits hohe Niveau von Caspase-12 in der älteren Gruppe stieg jedoch nach dem IRI nicht weiter an, und CM hatte keine Wirkung (Caspase-12-Score: alte 4 ± 0.5 vs. alte-IR 5 ± 0.4 vs. alte-IR+CM) 5 ± 0.2 , $p = 0.78$).

Aus diesen Ergebnissen kann zunächst geschlossen werden, dass der Prozess der Alterung zu molekularen Veränderungen führt, was die proapoptotischen Pfade verstärkt. Zum Anderen ist die Konservierung von Gefäßtransplantaten mit konditioniertem Medium aus dem Knochenmark stammenden mesenchymalen Stammzellen die endotheliale Dysfunktion nach Ischämie- / Reperfusionsschädigung bei jungen und 15-Monate alten Ratten. Dieser Schutzeffekt kann mit der Hemmung der Caspase-12 mRNA - Expressionsniveaus verwandt sein.

Darüber hinaus deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass konditioniertes Medium als vielversprechender "Cocktail" aus Schutzfaktoren gegen Ischämie - / Reperfusionsschädigung ein großes Potenzial für die Anwendung in klinischen Konservierungslösungen hat. Insbesondere wird diese Konservierungslösung bei älteren Patienten, die einer Koronararterien-Bypassoperation unterzogen werden die Häufigkeit von Gefäßkomplikationen verringern und die postoperativen Ergebnisse verbessern, Weitere Studien sind erforderlich, um die schützenden Wirkungen von konditioniertem Medium auf einem klinisch relevanteren Modell einer Ischämie- / Reperfusionsschädigung zu bestätigen.