

Lena Carolin Huber
Dr. med.

Die Rolle des endothelialen Connexin43 bei der Angiogenese im arteriovenösen Loop Modell

Chirurgie/Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Kneser

Eine der größten Herausforderungen der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie ist die Deckung von lappenpflichtigen Defekten mit exponierten Strukturen wie Knochen, Nerven oder Gelenken. Die Lösung ist die Generierung eines Lappens mit eigener Blutversorgung, der in Form und Beschaffenheit frei variabel ist. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Auswirkung der Hemmung des Gap Junction-bildenden Strukturproteins Connexin 43 auf die Angiogenese, mit dem Ziel, die Vaskularisation von *in vivo* gezüchteten komplexen Lappenplastiken zu optimieren. Connexin 43 ist das häufigste Connexin des Menschen und ermöglicht über die Bildung von Gap Junctions die interzelluläre Kommunikation und erfüllt intrazelluläre Funktionen.

Für die *in vitro* Versuche wurden Angiogenese Assays durchgeführt. Eine siRNA diente zur intrazellulären Inhibition durch Verminderung der Expression von Connexin 43 und Gap27, ein connexin mimetic peptide, zur extrazellulären Inhibition von Connexin 43 durch Hemmung der Kanalfunktion der Gap Junctions. In den *in vivo* Versuchen wurde am AV Loop Modell der Ratte die Auswirkung von in Fibrinigel eingebettetem Gap27 auf die Angiogenese untersucht.

Die Ergebnisse der *in vitro* Versuche zeigten, dass durch eine intrazelluläre Inhibition des Connexin 43 die Bildung von Gefäßstrukturen signifikant verringert werden kann. Durch eine reine extrazelluläre Inhibition ergab sich *in vitro* und *in vivo* konzentrationsunabhängig kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Durch die *in vitro* Versuche konnte gezeigt werden, dass eine transkriptionale Inhibition des Connexin 43 durch siRNA die Angiogenese vermindert und eine pharmakologische Inhibition der Connexin 43 Gap Junction Kommunikation (interzelluläre Kanalwirkung) ohne Veränderung des Proteinlevels durch Gap27 diese nicht beeinflusst. Connexin 43 scheint die Angiogenese somit eher über intrazelluläre Signalwege und weniger über seine interzelluläre Kanalfunktion zu beeinflussen. Der fehlende Einfluss der extrazellulären Cx43-Inhibition durch Gap27 auf die *in vivo* Angiogenese scheint die genannte Hypothese zu untermauern.

Weitere *in vivo* Versuche insbesondere mit Hemmung der intrazellulären Cx43-Funktion müssen die Hypothese in Zukunft jedoch bestätigen. Weiterhin sollte zukünftig das Verständnis der involvierten Signalwege der mutmaßlich intrazellulär vermittelten Angiogenese-Aktivität von Cx43 im Fokus stehen.