



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

**Der Einfluss der Serin-Protease High Temperature Requirement Protein A1 auf glatte Gefäßmuskelzellen**

Autor: Alexander Dietrich Prinz  
Institut / Klinik: Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) -  
Abteilung Vaskuläre Signaltransduktion und Krebs  
Doktorvater: Prof. Dr. A. Fischer

Strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen von Blutgefäßen sind an der Entstehung zahlreicher Erkrankungen beteiligt. Glatte Gefäßmuskelzellen stellen den häufigsten Zelltyp in Gefäßwänden dar und sind essentieller Bestandteil zahlreicher pathomechanistischer Überlegungen. Hierbei spielt die außergewöhnliche Plastizität dieser Zellen eine entscheidende Rolle. Diese erlaubt es ihnen, auf bestimmte Reize mit einer Änderung ihres Phänotyps zu antworten und dabei ihre Kontraktilität zugunsten einer erhöhten Migrations- und Proliferationsfähigkeit sowie einer vermehrten Syntheseleistung zu vermindern.

Die Protease HTRA1 wird sowohl in Endothel- als auch in glatten Gefäßmuskelzellen exprimiert und größtenteils nach extrazellulär sezerniert. Ihre physiologischen Aufgaben sind weithin unbekannt, Mutationen im HTRA1-Gen stellen allerdings die Ursache der zerebralen Mikroangiopathie CARASIL dar. Bislang unbekannte Mechanismen führen hierbei zu einer insbesondere zerebral veränderten Gefäßarchitektur mit Verlust von glatten Gefäßmuskelzellen und daraus resultierenden, vorwiegend neurologischen, Beeinträchtigungen. Unser Labor konnte kürzlich eine Interaktion zwischen HTRA1 und dem Notch-Liganden Jagged1 mit darauffolgender Degradation des Liganden nachweisen. Der Notch-Signalweg ist ein bekannter Regulator der Phänotyp-Modulation glatter Gefäßmuskelzellen, spielte aber in bisherigen Modellen der CARASIL-Pathogenese keine Rolle.

Diese Arbeit zeigt, dass HTRA1 in glatten Gefäßmuskelzellen für eine kontraktile Differenzierung notwendig ist und ein Mangel der Protease zur Phänotyp-Modulation mit Etablierung eines synthetischen Phänotyps führt. Eine HTRA1-Überexpression reduzierte die Migrations- und Proliferationsrate, während ein Verlust eine Steigerung dieser Parameter sowie eine verminderte Kontraktilität der Muskelzellen zur Folge hatte. HTRA1-Knockoutmäuse wiesen dementsprechend eine beeinträchtigte arterielle Vasokonstriktion und einen verminderten Blutdruckanstieg nach Hypertonie-Induktion mittels DOCA-Salz auf. Expressionsanalysen zeigten eine Abhängigkeit der Expression einiger Notch-Zielgene vom Expressionslevel der HTRA1-Protease. Gemeinsam mit weiteren Ergebnissen unseres Labors führte dies zu der Schlussfolgerung, dass die Phänotyp-Modulation nach HTRA1-Verlust auf eine Jagged1-medierte simultane Überaktivierung des TGF $\beta$ - und Notch-Signalwegs zurückzuführen ist. Zusammenfassend verdeutlichen die beschriebenen Ergebnisse, dass HTRA1 eine wesentliche Rolle in der Homöostase glatter Gefäßmuskelzellen spielt. Zudem zeigt die in Muskelzellen erstmals beschriebene Interaktion zwischen HTRA1 und dem Notch-Signalweg mögliche pathogenetische Parallelen der zerebralen Mikroangiopathien CARASIL und CADASIL auf.