

Florian Bernd Falkner
Dr. med.

Gen- und microRNA-Expressionsprofile im arteriovenösen Loop-Modell der Ratte

Fach/Einrichtung: Hand-, Plastische- und Rekonstruktive Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Kneser

Die AV-Loop-Technik ist eine zuverlässige Methode zur Erzeugung von axial vaskularisierten autotransplantablen Weichgewebstrukturen. Es besitzt großes Potenzial zukünftig erfolgreich vom Tiermodell in die routinemäßige klinische Anwendung übertragen zu werden. Der AV-Loop ist außerdem eine etablierte Technik zur *in vivo* Induktion von flussstimulierter (Neo-)Angiogenese und eine exzellente Technik, um den Einfluss eines gesteigerten Blutfluss auf ein sich entwickelndes mikrovaskuläres Gefäßnetzwerk *in vivo* zu untersuchen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden aus flussstimulierten Interponaten aus AV-Gefäßschleifen im Rattenmodell umfangreiche Gen- und miRNA-Expressionsprofile über einen longitudinalen Untersuchungszeitraum erstellt und bioinformatisch ausgewertet. MiRNA regulierte Signalwege der flussstimulierten Angiogenese auf Basis von AV-Loops wurden analysiert und auf signifikante Korrelationen von Genen und ihren miRNAs sowie vorhergesagten miRNA/mRNA-Zielstrukturen untersucht.

Die Resultate der erhobenen Microarray-Daten zeigen, dass die flussstimulierte Angiogenese im AV-Loop-Modell der Ratte zu einer signifikanten Deregulation spezifischer miRNAs führt, welche die Expressionen von Zytokinen (z. B. CXCL2, IL-1A), oxygenierungsassoziierten Genen (HIF1A, HMOX1), dem embryonalen Transkriptionsfaktor FOXC1 und dem mitochondrialen Membranprotein SYNJ2BP beeinflussen. Es finden sich signifikante inverse Korrelationen der Expressionsniveaus dieser Gene mit ihren interagierenden miRNAs (miR-223-3p, miR-130b-3p, miR-19b-3p, miR-449a-5p, miR-511-3p, miR-27b-3p, miR-10b-5p, let-7b-5p, let-7c-5p). Die erhöhte Expression von Chemokinen, Interleukinen sowie von HIF1A und HMOX1 zusammen mit der Herunterregulierung von SYNJ2BP und FOXC1 fördert die Expression und Freisetzung von Gefäßwachstumsfaktoren wie dem VEGF, wodurch die flussvermittelte (Neo-)Angiogenese induziert wird.