

Julian Lothar Heißenberg  
Dr. med.

## **S100A6 reguliert den Zellzyklus in Endothelzellen durch Inhibition des antiproliferativen STAT1 Signalwegs**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Most

Ziel dieser Arbeit war es, die bis dato unbekannte Rolle von S100A6 bei der Zellzyklusregulation von Endothelzellen aufzuklären. Grundlage hierzu bildeten unter anderem publizierte Daten, welche bereits eine relevante Funktion des Moleküls in der Proliferation von Endothelzellen nahegelegt hatten. Trotz Entwicklung von medikamentenfreisetzenden Gefäßstützen kämpft die interventionelle Kardiologie der Neuzeit weiterhin mit teils kritischen Restenosen und verursacht mit einer postinterventionell teils protrahierten, dualen Plättchenhemmung nicht unerhebliche Blutungskomplikationen, gerade im älteren Patientenkollektiv. Dies bietet daher mehr als genug Anlass nach einem genaueren Verständnis der ablaufenden, endothelialen Mechanismen sowie der konkreten Funktion von S100A6 im Rahmen des Remodelings zu streben.

Auf Grund der Fragestellung wurden zunächst histologische Untersuchungen der Expression von S100A6 nach experimentell induzierter Gefäßverletzung durchgeführt. Die dabei im relevanten Groß- und Kleintiermodell beim Remodeling nach Gefäßverletzung beobachtete, signifikante Induktion von S100A6 insbesondere in der Intima bildete zunächst die Basis zur Etablierung eines reduktionistischen Systems. In der Zellkultur wurde die Expression von S100A6 in Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) unter gezielter Stimulierung mittels VEGF sowie nach *Loss of Function* durch siRNA vermittelten Knockdown charakterisiert. Resultat war ein Phänotyp mit nahezu vollständig eingeschränkter Proliferationsfähigkeit der S100A6 defizienten HUVEC, was die Relevanz von S100A6 weiter unterstrich. Die Untersuchung von etablierten Signalkaskaden der Zellzyklusregulation wie über MAKP oder ERK1/2 ergab jedoch keine schlüssigen Hinweise, an welcher Stelle S100A6 mit deren Regulation interferieren könnte.

In der Folge wurde auf eine weitere, ungerichtete Einzelfaktoranalyse verzichtet. Stattdessen wurde ein ganzheitlicher Ansatz und eine Untersuchung mittels dynamischer Transkriptomanalyse verfolgt. Diese enthüllte zunächst das Interferon-induzierte Transmembranprotein IFITM1 als Effektor des antiproliferativen Phänotyps in den S100A6 depletierten HUVEC. Durch gezielten und wiederholten Wechsel zwischen der Prädiktion aus den Transkriptomdaten und experimenteller Bestätigung der postulierten Signalkaskade konnte als nächstes STAT1 als *upstream* liegender Auslöser der beobachteten Induktion von IFITM1 herausgearbeitet werden. Im nächsten Schritt gerieten die auf STAT1 regulierend einwirkenden Mechanismen und Rückkopplungen in den Fokus des Interesse. Schließlich konnten so PIAS als direkte und mutmaßlich von S100A6 unmittelbar beeinflusste Inhibitoren von STAT1 als Mechanismus der S100A6 abhängigen Proliferationskontrolle von HUVEC identifiziert werden.

Diese Ergebnisse wurden bislang in der Literatur nicht beschrieben und bieten Grundlage zur Identifikation möglicher, therapeutischer Ansatzpunkte zur Verbesserung der Ergebnisse nach Koronarintervention. Angesichts der Verbreitung der atherosklerotischen Grunderkrankung in der Bevölkerung könnte somit ein breites Patientenkollektiv von den neuen Erkenntnissen profitieren.