

Yukio Francisco Iwamoto

Dr. med.

Novel Disease Driver Population in Calcific Aortic Valve Disease

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian A. Gleißner

Bei der Analyse von 33 humanen Aortenklappen von Patienten mit kalzifizierender Aortenklappenerkrankung mit Hilfe der Hochdurchsatz-Screening-Durchflusszytometrie in Kombination mit quantitativer Immunhistochemie wurde in dieser Studie CD44 als ein häufig vorkommender Marker auf valvulären interstitiellen Zellen identifiziert, welche sich in der Nähe von Verkalkungsbereichen der Herzklappen befinden. Durch den Vergleich des durchflusszytometrischen Phänotyps von CD44<sup>+</sup> valvulären interstitiellen Zellen mit mesenchymalen Stammzellen unter pro-osteogenen Bedingungen mit Hilfe der Mehrfarben-Durchflusszytometrie konnte eine neuartige, pro-osteogene Population dieser valvulären interstitiellen Zellen abgegrenzt werden, die einen CD44<sup>high</sup>CD29<sup>+</sup>CD59<sup>+</sup>CD73<sup>+</sup>CD45<sup>low</sup> Phänotyp mit stammzellähnlichen Merkmalen aufweist und die folgend als krankheits-treibende Population bezeichnet wird. Die pro-osteogenen Eigenschaften dieser Population wurden durch die Kultivierung von mesenchymalen Stammzellen, isolierten Zellen der krankheits-treibenden Population der valvulären interstitiellen Zellen und unsortierten valvulären interstitiellen Zellen unter pro-osteogenen Bedingungen bestätigt, wobei sich eine deutlich stärkere Kalzifizierung und ein höheres Proliferationspotenzial der isolierten krankheits-treibenden Population im Vergleich zu der unsortierten valvulären interstitiellen Zellpopulation zeigte.

Indem die Proteom- und Transkriptomprofile von der krankheits-treibenden Population der valvulären interstitiellen Zellen und mesenchymalen Stammzellen, die unter osteogenen Bedingungen kultiviert wurden, miteinander verglichen wurde, konnten verschiedene Schlüsselregulatoren für die osteogene Differenzierung und Kalzifizierung identifiziert werden, darunter MAOA und CTHRC1. Durch Funktionsverlustversuche, in welchen die krankheits-treibenden Population unter den valvulären interstitiellen Zellen mit MAOA- und CTHRC1-spezifischen siRNAs behandelt wurden, konnte eine dramatische Verringerung der Kalzifizierung *in vitro* bewirkt werden. Somit bestätigten sich MAOA und CTHRC1 als potenzielle therapeutische Ziele für die kalzifizierende Aortenklappenerkrankung *in vitro*.

Die neuen Erkenntnisse dieser Studie, die einen detaillierten Mechanismus des an kalzifizierender Aortenklappenerkrankung beteiligten regulatorischen Netzwerks, sowie eine neue pathologische Zellpopulation aufzeigen, können den Weg für eine gezielte Arzneimittelentwicklung zur Behandlung von eben dieser schwerwiegenden Erkrankung ebnen.