



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

**Über die Unterschiede zwischen arteriellen und venösen
Endothelzellen in Bezug auf Entzündung und
Entzündungsauflösung**

Autor: Julia Caroline Michaeli
Institut / Klinik: V. Medizinischen Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. B. Yard

Die Doktorarbeit unterliegt der Hypothese, dass die Initiierung einer Inflammationsantwort wie auch deren Auflösung, bei arteriellen und venösen Endothelzellen heterogen verläuft, sich die quantitative und qualitative Genexpression auf inflammatorische Zytokine zwischen arteriellen und venösen Endothelzellen unterscheidet und dies eine mögliche Ursache für die präferentielle Sklerose von Arterien, nicht aber von Venen, darstellt. Angesichts der Heterogenität der Endothelzellen und der Erkenntnis, dass viele Entzündungsmediatoren genetische Polymorphismen aufweisen, die ihre Expression beeinflussen, wurden für den Versuchsaufbau HUVEC und HUAEC mit gleicher genetischer Identität gewählt. Die Endothelzellen wurden isoliert und unter Zellkulturbedingungen kultiviert. Die Morphologie wurde mit dem Phasenkontrastmikroskop beurteilt und der Zellwachstumsgeschwindigkeit mit einem Scratch-Assay objektiviert. Basierend auf den Ergebnissen der Immunfluoreszenz, PCR und Microarray-Analyse haben wir erfolgreich HUAEC und HUVEC aus derselben Nabelschnur isoliert, deren Dignität unter Zellkulturbedingungen erhalten blieben. Obwohl unsere Daten zeigten, dass TNF- α die Genexpressionsprofile in HUAEC und HUVEC bis zu einem gewissen Grad unterschiedlich beeinflusst, war der auffälligste Unterschied zwischen HUAEC und HUVEC die räumlich-zeitliche Regulierung von Genen nach TNF- α -Stimulation und -Entfernung. Während in HUVEC die homöostatische Regulation, d.h. die Änderung der Genexpression, die nach Entfernung von TNF- α auf den Ausgangswert zurückgeht, häufiger vorkam, wurde in HUAEC die Postregulation, d.h. die Änderung der Genexpression erst nach Entfernung von TNF- α , häufiger beobachtet. Homöostatisch regulierte Gene in HUAEC und HUVEC waren meist typische pro-inflammatorische Mediatoren, z.B. Adhäsionsmoleküle und Zyto-/Chemokine. Post-regulierte Gene in HUAEC waren vielfältiger, einschließlich Junktionsprotein, Solute-Carrier und Signalmoleküle. Unsere Daten unterstützen einen Zusammenhang zwischen der endothelialen Dignität und unterschiedlichen Genexpression in der Initiierung der Entzündungsreaktion, sowie deren Auflösung. Obwohl unsere Studie keinen direkten Beweis für die präferentielle arterielle vaskuläre Sklerose liefert, konnten grundlegende Unterschiede in dem Umgang mit entzündlichen Stimuli, wie inflammatorischen Zytokinen, aufgedeckt werden. Daraus folgend ist die generalisierte Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien, die auf dem HUVEC-Modell basieren, um Fragestellungen des arteriellen Gefäßsystems zu beantworten, nicht gegeben.