

Yang Bai
Dr. med.

Cinaciguat Improves Vascular Graft Function

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

Ischämie-Reperfusionsschäden (IR) entstehen während der Lagerung und der Implantation des vaskulären Grafts bei einem gefäß- oder herzchirurgischen Eingriff. Der Nitridoxide (NO)/lösliche Guanylat-Zyklase (sGC)/zyklische Guanosin Mono-Phosphat Pathway ist ein wichtiger Schlüsselmechanismus, um Gefäße vor IR-Schäden zu schützen. Dieser Pathway ist jedoch auf verschiedene Herzerkrankungen zerteilt als Ergebnis einer verminderten NO-Biovariabilität und einer mangelnden Sensitivität gegenüber verschiedenen NO-Formen des sGCs. CINACIGUAT aktiviert die oxidierten und hämfreien Formen der sGC, die eigentlich die vaskulären Grafts gegen IR-Schäden schützen sollten.

Der Versuchsaufbau umfasst 3 Gruppen mit jeweils 8 Sprague Dawley Ratten.

Gruppe 1: die Kontrolle, Gruppe 2: Spender mit einer intravenösen Gabe einer isotonischen Kochsalzlösung (0,9%NaCl) und Gruppe 3: eine Gabe von CINACIGUAT (1mg/kg Körpergewicht) über die Penisvene 2h vor Explantation.

Während die Aorten der Gruppe 1 sofort im Gefäßbad vermessen wurden, wurden die Aorten der Gruppe 2 und 3 für 2 Stunden in 0,9% NaCl gelagert und anschließend in die abdominelle Aorta des Empfängers transplantiert. 2 Stunden nach Transplantation wurden die implantierten Stücke entnommen. Untersucht wurde die endothelialabhängige und -unabhängige Vasorelaxation in den Aortenringen. Außerdem führten wir eine immunhistochemische Untersuchung für CD-31, VCAM-1, Nitrotyrosin, eNOS und cGMP und terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labelling(TUNEL)-Färbung durch.

Verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe zeigte die Gruppe mit 0,9% NaCl-Gabe eine verminderte endothelialabhängige Vasorelaxation (R_{max}) 2 Stunden nach Reperfusion der Aorta, jedoch eine signifikant verbesserte Relaxation nach CINACIGUAT-Gabe (R_{max} Kontrolle: $96.47 \pm 3.35\%$, 0,9% NaCl: $40.46 \pm 10.62\%$ vs. CINACIGUAT: $54.66 \pm 6.66\%$, $p < 0.05$). Diese CINACIGUAT- Vorbehandlung reduzierte signifikant die DNA-Fragmentierung, den nitrooxidativen Stress, verminderte die Caspase-3- und VCAM-1-Immunreaktivität und erhöhte die cGMP- und die eNOS-Expression in der Aortenwand. Der Marker für die endotheliale Integrität (CD-31) war in der CINACIGUAT-Gruppe ebenso erhöht.

Dadurch, dass CINACIGUAT mit dem NO-unsensitiven sGC interagiert, verbessert es die positive Wirkung des NO/sGC/cGMP Pathways auf verschiedenen Stufen der Signalübertragung nach Ischämie und Reperfusion des Grafts. CINACIGUAT kann daher ein neuer Ansatz als präventiv eingesetztes Medikament in der Klinik darstellen.