



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

Einfluss der konstitutiven Aktivierung von β -Catenin auf die Leber- und Herzendothelzelldifferenzierung

Autor: Kajetan Jan Sandorski
Institut / Klinik: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Doktorvater: Prof. Dr. S. Goerdts

Die vorliegende Dissertation untersucht die Auswirkungen der Überaktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs in Leber- und Herzendothelzellen von genetisch veränderten Mausmodellen (Ctnnb1OE-EC). Hauptziel war es, die molekularen und physiologischen Konsequenzen dieser Überaktivierung zu analysieren und dabei insbesondere Veränderungen im endothelialen Phänotyp und deren systemische Auswirkungen zu beleuchten.

Die Überaktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs führte zu einer Transdifferenzierung von sinusoidalen zu kontinuierlichen Endothelzellen. Diese Veränderung war mit einer Dyslipidämie verbunden, die sich in erhöhten Serumtriglyceridwerten zeigte, während die Triglyceridgehalte in der Leber tendenziell reduziert waren. Es wurden keine Hinweise auf Leberfibrose oder strukturelle Schäden in der Leberarchitektur gefunden. Histologische und molekulare Analysen belegten eine weitgehend erhaltene metabolische Zonierung der Leber, jedoch mit einer Reduktion des midzonalen Markers LYVE1.

Durch umfassende Genexpressionsstudien wurden signifikante Veränderungen in Signalwegen identifiziert, darunter eine Hochregulation von Myc-assoziierten und proliferativen Genen in Lebersinusoidalendothelzellen. Die Hochregulation angiokriner Gene wie Apln deutet auf eine gestörte Lipidhomöostase hin, die potenziell durch veränderte endotheliale Signalmuster beeinflusst wird.

Im Herzen zeigten sich ähnliche Überaktivierungsmuster, jedoch ohne die ausgeprägte Transdifferenzierung wie in der Leber. Die Mäuse entwickelten eine dilatative Kardiomyopathie mit charakteristischen Veränderungen, wie vergrößerten Ventrikeln, reduzierter Ejektionsfraktion und dünneren Ventrikelwänden. Funktionelle Untersuchungen mittels Echokardiographie bestätigten eine verminderte Herzleistung, was eine Verbindung zwischen der endothelzellspezifischen Signalwegüberaktivierung und kardiovaskulären Dysfunktionen nahelegt.

Die Ergebnisse verdeutlichen die zentrale Rolle des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs in der Differenzierung und Funktion von Endothelzellen sowie dessen Einfluss auf systemische Stoffwechselprozesse. Die Arbeit liefert neue Erkenntnisse zur Interaktion zwischen endothelialer Signalaktivität und Organdysfunktion, insbesondere in Leber und Herz, und eröffnet Perspektiven für weitere Untersuchungen zur pathophysiologischen Rolle von β -Catenin in endothelialen Systemen.