



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

Perizytäres SOX9 in kardiovaskulärem Remodelling

Autor: Oliver Nam Schlusche

Institut / Klinik: Kardiovaskuläre Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. J. Heineke

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache. Neben Myokardinfarkten und der Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz spielt auch die diastolische Herzinsuffizienz eine zunehmend wichtige Rolle.

Perizyten sind murale Stützzellen und mit Endothelzellen für die Aufrechterhaltung der vaskulären Integrität verantwortlich. Während physiologische und pathophysiologische Funktionen von Perizyten wie Immunmodulation, Regulation der Extrazellulärmatrix und angiogenetische Prozesse in anderen Organsystemen bereits untersucht wurden, ist die Forschung zu Perizyten in systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz unterrepräsentiert.

Das Genprodukt von SOX9 ist als Transkriptionsfaktor ein wichtiger Vertreter der SOX-Familie, welcher essentiell für die Zelldifferenzierung und Zellfunktion in verschiedenen Geweben wie Knorpelgewebe, Hepatozyten und Geweben der Geschlechtsdifferenzierung ist. Jedoch ist SOX9 auch in pathologischen Mechanismen involviert. Neben profibrotischen Eigenschaften und der Rolle als Progressionsfaktor in verschiedenen Tumorentitäten wurde in jüngerer Forschung SOX9 und dessen Einfluss auf die Herzfunktion in kardialen Zellentitäten beschrieben.

Mit dieser Arbeit sollte der Einfluss von perizytärem SOX9 auf kardiales Gewebe und auf die Herzfunktion in systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz identifiziert werden.

Eine Stimulation von Perizyten mit profibrotischen und proinflammatorischen Stimuli in in vitro-Experimenten führte neben einer erhöhten Expression von Perizytenaktivitätsmarkern zu einer Hochregulation von Genen der Extrazellulärmatrix und der Transition zu einem myofibroblastären Phänotyp. Dabei war eine profibrotische Stimulation mit einer erhöhten Expression von SOX9 assoziiert. Folglich sollte die Rolle von perizytärem SOX9 mit den geläufigsten Perizytenmarkern NG2 und PDGFRb anhand einer der perizytären Hauptfunktionen, der Angiogenese, überprüft werden. Dazu wurde zunächst eine perizytäre SOX9-Überexpression im Angiogenesemodell der Retina ausgelöst. Während eine NG2-Cre-spezifische SOX9-Überexpression keinen Einfluss auf die neonatale Angiogenese hatte, führte eine PDGFRb-Cre-spezifische SOX9-Überexpression zu einer signifikanten Beeinträchtigung der angiogenetischen Prozesse und einem verstärkten Austritt von roten Blutkörperchen aus den Gefäßen. Somit konnte aufgezeigt werden, dass PDGFRb-Cre und NG2-Cre-spezifische Perizyten zwei distinkte Perizyten-Subpopulationen definieren. Anschließend galt es, die Folgen einer perizytären SOX9-Überexpression auf das murine Herz zu untersuchen.

Eine dreimonatige SOX9-Überexpression führte zu einer Kardiomyozytenhypertrophie, einer Induktion der Inflammation sowie einer Beeinträchtigung der Herzfunktion, während die perizytäre Bedeckung von Gefäßen und das Ausmaß der kardialen Fibrose keinen Veränderungen unterlagen. Zusätzliche RNA-Sequenzierungs-Analysen aus isolierten Perizyten unterstrichen den proinflammatorischen Phänotyp einer perizytären SOX9-Überexpression, da unter beiden Cre-Drivern Gene der Inflammation, Zellmigration und Zelladhäsion hochreguliert wurden. Da eine SOX9-Überexpression einen inflammationssteigernden und hypertrophen Effekt auf murine Herzen hatte, musste andererseits ein potentiell protektiver Effekt eines loss-of-function von perizytärem SOX9 in pathologischen Herzzuständen überprüft werden.

Erneut zeigten die Perizyten-Subpopulation Unterschiede auf. Während unter NG2-Cre der Verlust von SOX9 die Myokardhypertrophie sowie das Herzgewicht in systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz reduzierte, konnte ein PDGFRb-Cre-spezifischer SOX9-Knockout nur im Modell der diastolischen Herzinsuffizienz zu einer reduzierten Myokardhypertrophie ohne Veränderung des Organgewichtes führen. In systolischer Herzinsuffizienz führte die SOX9-Deletion in PDGFRb-Cre-positiven Perizyten sogar zu einer Zunahme der Kardiomyozytenfläche und des Herzgewichtes. Jedoch stellte ein Verlust von perizytärem SOX9 unter beiden Cre-Drivern einen protektiven Faktor in systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz dar, welcher mit einer verbesserten Herzfunktion

einherging. Deshalb galt es die Gründe der protektiven Wirkung auf Immunfluoreszenzebene zu überprüfen.

Hierbei erwies sich die perizytäre Bedeckung kardialer Gefäße unabhängig von systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz, oder der Elimination von SOX9 als konstant. Auch führte eine perizytäre SOX9-Deletion zu keiner Veränderung der kardialen Fibrose. Unter beiden Cre-Drivern führte jedoch eine SOX9-Deletion zu einer signifikanten Reduktion der Inflammation in Modellen der systolischen Herzinsuffizienz und zu einem Trend der Inflammationsreduktion in diastolischer Herzinsuffizienz. Schlussfolgernd stellt eine perizytäre SOX9-Deletion einen kardioprotektiven Faktor in systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz dar. Dies ist am ehesten einer proinflammatorischen Wirkung von perizytärem SOX9 in pathologischen Herzstörungen zuzusprechen, welche nach Verlust von SOX9 zu einer Reduktion der inflammatorischen Antwort führt.