

Julia Constance Gräfe
Dr. med.

Die Rolle der NAD(P)H-Oxidase und ihrer Untereinheit p22phox bei der rezeptormodulierten Aktivierung der Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF- κ B in glatten Muskelzellen

Geboren am 24.05.1977 in Ilmenau
Staatsexamen am 10.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Kreuzer

Die Arteriosklerose, eine der Haupttodesursachen in der westlichen Welt, basiert nach heutigem Stand der Forschung auf inflammatorischen Prozessen, bei denen oxidativer Stress eine große Rolle spielt. Eine wichtige Quelle von reaktiven Sauerstoffspezies in der Gefäßwand ist die NAD(P)H-Oxidase, von deren 5 Untereinheiten p22phox von besonderer Bedeutung zu sein scheint.

Verschiedene Forschungsergebnisse der letzten Jahre implizieren eine Rolle von reaktiven Sauerstoffspezies als sekundäre Botenstoffe für die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF- κ B sowie der Metalloprotease-2 (MMP-2) in glatten Muskelzellen der Gefäßwand bei der Atherogenese. Es hat sich gezeigt, dass PDGF AA und BB unterschiedliche Effekte auf die ROS-Produktion in humanen glatten Muskelzellen haben. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob das auch auf die Aktivierung von AP-1 und NF- κ B übertragbar ist. Dafür wurde p22phox in glatten Muskelzellen mittels Transfektion eines Antisense-Plasmids inaktiviert. Um die Auswirkungen auf die Signaltransduktion zu erforschen wurde nach PDGF-Stimulation die ROS-Produktion ermittelt, die Aktivität von AP-1 und NF- κ B durch Gel-Shift und die Exprimierung des MMP-2 mittels Westernblot untersucht.

Stimulation mit PDGF AA führte zu einer schnellen ROS-Produktion in p22phox-positiven Zellen. Nach Stimulation p22phox-negativer Zellen mit PDGF AA zeigten die Zellen nicht nur eine geringere ROS-Produktion, sondern auch eine suprimierte AP-1-Aktivierung. Nach Stimulation mit PDGF BB zeigte sich kein Unterschied in der AP-1-Aktivierung zwischen p22phox-positiven und -negativen Zellen.

Bei der Aktivierung des NF- κ B wurde in p22phox-negativen und -positiven Zellen keine Differenz nach PDGF AA und BB beobachtet.

PDGF AA führte zu einer erhöhten MMP-2-Exprimierung in p22phox-positiven Zellen, welche in p22phox-negativen Zellen basal erniedrigt und durch PDGF AA und BB nicht stimulierbar war.

Diese Ergebnisse implizieren, dass die NADPH-Oxidase eine wichtige Rolle für die redox-abhängige Aktivierung von AP-1, aber nicht von NF- κ B nach Stimulierung mit PDGF AA spielt und dass PDGF BB die Aktivität der Transkriptionsfaktoren AP-1 und NF- κ B NAD(P)H-Oxidase-unabhängig induziert.

Da Therapieansätze der Arteriosklerose mit Antioxidantien bislang nur ungenügende Ergebnisse erzielten, kann ein genaues Verständnis der Entstehungsmechanismen von oxidativem Stress und der durch ihn induzierten Signalkaskaden in Zukunft zur Entwicklung von neuen Therapiemechanismen der Arteriosklerose und anderer ROS-abhängigen Erkrankungen beitragen.