

Kurztitel:

Estrogene und Arteriosklerose

Thema/Fragestellung:

Langzeiteffekte von Estrogen- und Gestagenstimulation auf die Reaktivität von vaskulären Glattmuskelzellen und Endothelzellen in Bezug auf Arteriosklerose

Zuordnung zu dem Forschungsschwerpunkt: Wirkung von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Modul 2: Entzündung (einschl. Arteriosklerose/Thrombose)

Verantwortliche Wissenschaftler:

PD Dr. Peter Mayer, PD Dr. Hans-Karl Heim

Abstract:

Nachdem klinische Studien gezeigt hatten, dass unter einer postmenopausalen Estrogen/Gestagen-Therapie das Herzinfarkt- und/oder Schlaganfallrisiko nicht gesenkt sondern wider Erwarten sogar erhöht war, stellt sich die Frage nach den zu Grunde liegenden Mechanismen. Unsere Vorarbeiten zeigten, dass Estrogene in humanen koronaren Glattmuskelzellen unter bestimmten Voraussetzungen akut stimulierende Effekte haben statt der erwarteten inhibierenden (was gut zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko passt). Darüber hinaus zeigte sich, dass in Glattmuskelzellen nach Blutplättchen-Wachstumsfaktor PDGF (platelet-derived growth factor), PMA(Phorbol Myristate Acetate)- oder Estrogen-Stimulation Gene induziert werden, die offensichtlich der Kommunikation mit benachbarten Zellen dienen bzw. die Reaktion der Glattmuskelzellen auf äußere Reize verändern. Im jetzigen Projekt sollen diese Gene näher charakterisiert werden. Eines dieser Gene (nr4a1 genannt) kodiert für einen atypischen Steroidrezeptor mit bisher unbekanntem Liganden, der eine hohe strukturelle Verwandtschaft zu den Estrogen-Rezeptoren hat. Da die klassischen Estrogen-Rezeptoren in koronaren Glattmuskelzellen nur in geringem Umfang exprimiert werden, ist zu testen, ob manche Steroideffekte über diesen atypischen Rezeptor nr4a1 vermittelt werden, der wesentlich höher exprimiert ist. Andere induzierte Gene spielen bei der intrazellulären Signalintegration eine Rolle, zum Beispiel dusp5 (dual specificity phosphatase 5) und spry2 (sprouty homolog 2). Um die interessierenden Gene funktionell charakterisieren zu können, ist es notwendig, sie selektiv auszuschalten. Dafür steht neuerdings die Technik der RNA(Ribonucleinsäure)-Interferenz zur Verfügung, die für dieses Projekt in unserem Labor etabliert werden soll. Außerdem zeigte sich, dass einige Zytokine von den Glattmuskelzellen nach Stimulation vermehrt exprimiert werden.

Nach der Etablierung der Methode sollen die Auswirkungen der RNA-Interferenz auf Genexpressionsprofil und Differenzierungsverhalten in Glattmuskelzellen vor und nach Stimulation mit Steroiden (Estrogenen und Gestagenen) gemessen werden, unter Verwendung bereits etablierter Methoden. Für die zu untersuchende Frage nach der Reaktivität der Glattmuskelzellen sind die Gene der intrazellulären Signalübertragung relevant, und von diesen am ehesten die, die stark induziert waren, also nr4a1, dusp5 und spry2. Diese drei Gene sollen mit den beschriebenen Methoden innerhalb von zwei Jahren charakterisiert werden.

In einem weiteren Modul des Projekts könnten im Anschluss für ca. 1 Jahr die analogen Genexpressionsmessungen und RNA-Interferenzexperimente in humanen koronaren Endothelzellen durchgeführt werden, da auch Endothelzellen eine wichtige Rolle im arteriosklerotischen/thrombotischen Geschehen spielen und in enger molekularer Kommunikation mit den Glattmuskelzellen stehen (zum Beispiel über Endotheline und NO).

Vorgesehene Laufzeit:

2 beziehungsweise 3 Jahre