

Projektinformationen

Kurztitel

Glattmuskelzellen und Arteriosklerose

Thema/Fragestellung

Pharmakologische Beeinflussung Arteriosklerose-relevanter Phänotypen vaskulärer Glattmuskelzellen

Zuordnung zum Forschungsschwerpunkt: Wirkungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten

Modul: Entzündung (einschließlich Arteriosklerose/Thrombose)

Verantwortliche Wissenschaftler

PD Dr. Peter Mayer

PD Dr. Hans-Karl Heim

Abstract

Arteriosklerose ist die klinisch bedeutsamste Folge des metabolischen Syndroms und ist für zahlreiche kardiovaskulären Komplikationen verantwortlich. Auch einige häufig verordnete Medikamente (z.B. Glitazone) werden verdächtigt, das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen, möglicherweise über eine beschleunigte Arteriosklerose. Präklinische Methoden zur Abschätzung des atherogenen Potentials stehen nicht zur Verfügung; bisher sind umfangreichen klinischen Studien notwendig.

Vaskuläre Glattmuskelzellen können verschiedene funktionelle Zustandsformen einnehmen, von denen der proliferative/pro-inflammatorische Phänotyp in engen Zusammenhang mit Arteriosklerose gebracht wurde. In eigenen Vorarbeiten wurden mittels Genexpressionsanalyse potentielle Korrelate dieser Phänotypen in humanen koronaren Glattmuskelzellen (HCASMCs) in-vitro dargestellt. Es zeigte sich außerdem, dass über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, also auch durch viele Pharmaka, Geninduktion möglich ist, was den Phänotyp der Glattmuskelzellen langfristig beeinflussen könnte.

Ziel des Projekts ist, die Phänotypen der HCASMCs in-vitro weiter zu charakterisieren, die Verbindung zwischen den frühen und späten Genen herzustellen und die Signalwege von der Rezeptorstimulation zur Genexpression darzustellen. Konkret werden die (cAMP-gekoppelten) Adenosin A_{2a/b}-Rezeptoren untersucht, weil sie langfristige Effekte vermitteln und der Ausbildung des proliferativ/pro-inflammatorischen Phänotyps entgegenwirken. Außerdem sollen P_{2Y}-Nukleotid-Rezeptoren untersucht werden, die auch auf Thrombozyten vorkommen und bekanntermaßen mitogene Signaltransduktionswege aktivieren. P_{2Y}12-Rezeptoren sind Targets neuer Thrombozytenaggregationshemmer und spielen eine wesentliche Rolle bei akuten kardiovaskulären Ereignissen.

Die in-vitro erhobenen Daten werden im Tiermodell der ApoE^{-/-}-Maus verifiziert. Es wird getestet, ob die in-vitro induzierten Gene auch im sklerotischen Plaque hochreguliert sind, wie gängige Theorien vermuten lassen. Damit soll untersucht werden, inwieweit in-vitro-Modelle die Situation in-vivo widerspiegeln und ob eines dieser Modelle zur präklinischen Testung neuer Substanzen auf atherogenes Potential geeignet sein könnte.

Vorgesehene Laufzeit

3 Jahre

Kooperation

Prof. Dr. Ivar von Kügelgen, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Publikation(en):

- - -

Laufende Doktorarbeit aus dem Projekt:

Frau Annette Viktoria Hinze: „Pharmakologische Beeinflussung Arteriosklerose-relevanter Phänotypen vaskulärer Glattmuskelzellen“