



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Endotheliale Überexpression von BIGH3 beeinträchtigt die Auflösung venöser Thromben: Mögliche Bedeutung für die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

Dr. Magdalena L. Bochenek und Prof. Dr. Katrin Schäfer, Mainz

Hintergrund

Die Einsprossung von Endothelzellen (Angiogenese) ist ein kritisches Ereignis während des Umbaus venöser Thromben und trägt zu deren Auflösung bei, während endothelzellarme, fibrotische Thromben das Lumen der Pulmonalarterien bei Patient:innen mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) verlegen und damit die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie auslösen. CTEPH ist noch wie vor nur symptomatisch behandelbar, die chirurgische Entfernung thrombofibrotischen Materials mittels pulmonaler Endarterektomie (PEA) stellt den derzeit einzig verfügbaren kurativen Ansatz dar.

Ziel

Untersuchung des Expressionsprofils humaner pulmonaler Endothelzellen, isoliert aus mittels PEA gewonnenem thrombofibrotischen Material von Patient:innen mit CTEPH, um die fehlende oder inkomplette Auflösung venöser Thromben und Entwicklung fibrotischer Gefäßverschlüsse bei CTEPH besser zu verstehen.

Methoden

Aus pulmonalen Endarterektomieproben herausgewachsene Zellen, die Endothelzellmarker (CTEPH-ECs) exprimieren, wurden für die mRNA Expressionsanalyse mittels Mikroarray und RT2-PCR-Profilanalyse verarbeitet. Laser-Mikrodissektion ausgewählter Areale von PEA-Gewebeschnitten, nCounter-Genexpressionsanalysen und Immunhistochemie wurden verwendet, um die Expression von Kandidatenproteinen im CTEPH-Gewebe zu bestätigen. Die Plasmaspiegel von Mediatoren wurden bei CTEPH-Patient:innen untersucht und mit denen in Patient:innen mit anderen Formen der pulmonalen Hypertonie verglichen. Lentivirale Überexpression in humanen Endothelzellen und exogene Verabreichung des rekombinanten Proteins unter Verwendung osmotischer Pumpen in Mäusen mit tiefer Venenthrombose wurden verwendet, um die Funktion von BIGH3 in Endothelzellen für die Auflösung venöser Thromben experimentell zu beurteilen.

Ergebnisse

Mikroarray und RT2-PCR-Profilanalyse zeigten eine signifikante Überexpression von Faktoren, die dem profibrotischen Wachstumsfaktor TGF β (Transforming Growth Faktor-beta) nachgeschaltet sind, und zwar TGF β -Induziert (TGFBI/BIGH3) und Transgelin (TAGLN), oder an der TGF β -Signalübertragung beteiligt sind, und zwar Follistatin-like 3 (FSTL3) und Stanniocalcin-2 (STC2). Genexpressions- und immunhistochemische Analysen von PEA-Gewebe lokalisierten potenzielle Krankheitskandidaten im Endothel neu gebildeter vaskulärer Strukturen in gefäßreichen Regionen. Die lentivirale Überexpression von BIGH3/TGFBI in humanen pulmonalen Endothelzellen verstärkte den fibrotische Umbau menschlicher Blutgerinnsel in vitro, und die exogene Verabreichung von rekombinantem BIGH3/TGFBI an Mäuse verzögerte die venöse Thrombusauflösung in vivo. Signifikant erhöhte Plasmaspiegel von TGFBI wurden bei Patient:innen mit CTEPH, nicht jedoch bei denen mit



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

anderen Formen der pulmonalen Hypertonie beobachtet und nahmen bei Verlaufskontrollen nach PEA signifikant ab.

Schlussfolgerung/Fazit

Unsere Ergebnisse untermauern, dass die Überexpression von BIGH3/TGFBI in Endothelzellen die Auflösung von venösen Thromben beeinträchtigt und die Fibrose fördert und lassen die Vermutung zu, dass BIGH3 ursächlich an der Pathophysiologie von CTEPH beteiligt sein könnte. Die gezielte genetische Modifikation von Endothelzellen könnte in der Zukunft einen möglichen kurativen Ansatz zur Behandlung von CTEPH darstellen.

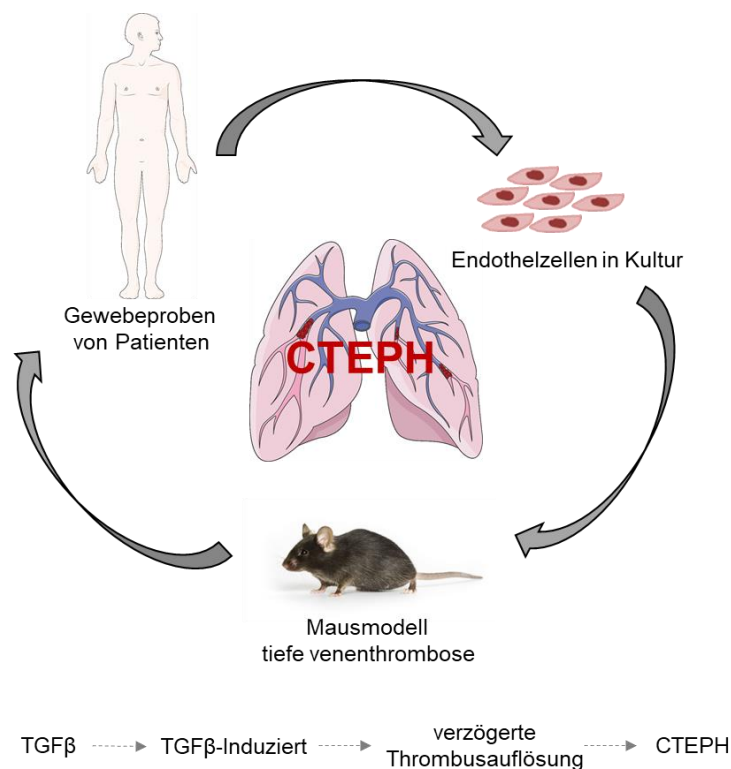


Abb. 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns. Isolierung von Endothelzellen aus Patient:innenproben und translationale Studie zur Rolle von TGFβ im Prozess der verzögerten Thrombusauflösung, unter Verwendung genetisch modifizierter Endothelzellen und Mausmodellen der tiefen Venenthrombose.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 12.000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org