

6 Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen der Blutströmung und dem Umbau von Blutgefäßnetzen ist in der Literatur vielfältig beschrieben. Ein möglicher zellulärer Mechanismus zur Regelung dieser Angioadaptation an die Strömung des Blutes ist die strömungsregulierte Genexpression im Endothel. Unter den strömungsregulierten endothelialen Genen ist für die Angioadaptation Thrombospondin-1 (TSP-1) von besonderem Interesse, da es die Angiogenese modulieren kann. In bestimmten Konstellationen hemmt TSP-1 das Gefäßwachstum oder induziert die Apoptose von Endothelzellen. Die bei Strömungsstillstand erhöhte Expression von TSP-1 könnte ein Mechanismus sein, der zur Degradation von Blutgefäßen beiträgt. Der Abbau überzähliger Blutgefäße innerhalb eines Gefäßnetzes ist während der Embryogenese, aber auch im Erwachsenen von zentraler Bedeutung, um funktionell optimierte Gefäßnetze zu erzeugen. Allerdings sind neben antiangiogenen auch proangiogene Wirkungen von TSP-1 bekannt. Diese scheinen allerdings an bestimmte Voraussetzungen, wie seine Konzentration oder seinen proteolytischen Status geknüpft zu sein. In dieser Arbeit sollte die Regulation der Expression von TSP-1 und 9/B (auch als DEPP bezeichnet), einem bisher funktionell nicht charakterisierten, in Endothelzellen exprimierten Gen, durch die von der Strömung auf das Endothel ausgeübte Wandschubspannung genauer untersucht werden.

Dazu wurden primär isolierte und kultivierte humane Endothelzellen (HUVEC, HUAEC, HCMEC, HCEC) sowie zahlreiche etablierte Zell-Linien durch Northern Blot auf die Expression von TSP-1 und 9/B unter statischen Kulturbedingungen untersucht. Lediglich in den primären Endothelzellen wurden beide Gene hoch exprimiert. Um ihre Expressionsregulation durch Wandschubspannung in Endothelzellen zu untersuchen, wurden HUVEC in einem Kegel-Platte-Apparat einer definierten, laminaren Strömung ausgesetzt. Die Expression von TSP-1-mRNA wird ab einer Wandschubspannung von 2 dyn/cm^2 nach 24 h und darüber hinaus signifikant supprimiert. Nach erneutem Strömungsstillstand ist die Expression nach 4 h signifikant erhöht und erreicht nach 24 h wieder das Niveau von statisch kultivierten Zellen. Die Stabilität der TSP-1-mRNA ist unter Strömungsbedingungen tendenziell vermindert,

so dass ein Teil der beobachteten Regulation posttranskriptional erfolgt. VEGF und Progesteron hatten auf die Konzentration der TSP-1-mRNA keinen Einfluss. Die Regulation der Expression von 9/B-mRNA durch Wandschubspannung erfolgt genauso wie für TSP-1-mRNA. Die mRNA-Stabilität für 9/B wird dabei wohl nicht verändert, so dass eine transkriptionelle Regulation vorliegen muss. Durch VEGF und Progesteron wird die Expression von 9/B-mRNA nach 2 h nahezu vollständig supprimiert, während sie nach 24 h geringfügig induziert wird.

Die Daten zeigen, dass TSP-1 im Endothel nicht perfundierter Blutgefäße wahrscheinlich höher exprimiert wird und daher zur Degradation dieser „überflüssigen“ Blutgefäße beitragen könnte. Falls 9/B ebenfalls antiangiogen wirken sollte, könnte der biphasische Verlauf seiner Expression durch VEGF darüber hinaus ein „Zeitfenster“ für proangiogene Effekte darstellen. Die anschließende Limitierung überschießenden Gefäßwachstums könnte eine wichtige physiologische Funktion darstellen, die bei der Tumervaskularisation im Rahmen des sog. „angiogenic switches“ aufgehoben ist. Weitere Experimente, wie z.B. die Wirkungsbeschreibung des synthetisierten 9/B-Proteins (Southern) auf Endothelzellen und *in vivo* Studien sind nötig, um genauere Aussagen über die Bedeutung dieses Gens für die Angioadaptation treffen zu können.