

**Regulation und Funktion der Subtilisin/Kexin-ähnlichen Proprotein
Convertasen Furin und PC5 in kardio-vaskulären Zellen**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. med. Philipp Stawowy

geboren am 7.7.1965 in Bochum

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht: 15.2.2005

Datum der Habilitation: 20.2.2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. phil. H. M. Piper, Giessen
2. Prof. Dr. med. G. Nickenig, Homburg/Saar

1. Einführung	3
2. Eigene Arbeiten zur Regulation und Funktion der Proprotein Convertasen Furin und PC5 in kardio-vaskulären Zellen	5
2.1 Expression und Regulation von Proprotein Convertasen in glatten Gefäßmuskelzellen	5
2.1.1 Proprotein Convertasen in proliferierenden glatten Gefäßmuskelzellen: PI3-Kinase/p70 ^{S6} -Kinase-abhängige Regulation von PC5 durch PDGF.....	5
2.1.2 Regulation von Furin und PC5 in glatten Gefäßmuskelzellen nach Ballon- Verletzung der Aorta im Tiermodell.....	9
2.2 Aktivierung von Integrin α_v in glatten Gefäßmuskelzellen und Makrophagen	11
2.2.1 Die endoproteolytische Aktivierung von α_v Integrin durch PC5 reguliert Adhäsion und Migration glatter Gefäßmuskelzellen und die Integrin- abhängige Signaltransduktion	11
2.2.2 Aktivierung von α_v Integrin in Makrophagen durch Furin/PC5.....	16
2.2.3 Kolokalisation und Koregulation von Furin, PC5 und Integrin α_v in vivo nach Ballon-Verletzung im Tiermodell und Koexpression in humanen atherosklerotischen Läsionen.....	17
2.3 Regulation von Matrix Metalloproteinasen (MMPs) durch Furin/PC5 in glatten Gefäßmuskelzellen und Makrophagen	21
2.3.1 Furin/PC5 regulieren die MT1-MMP – pro-MMP-2 proteolytische Kaskade zwischen Makrophagen und Gefäßmuskelzellen.....	21
2.3.2 Die endoproteolytische Aktivierung des insulin-like growth factor 1- receptors (IGF-1R) durch Furin/PC5 reguliert die insulin-like growth factor- 1 (IGF-1) abhängige Induktion von MT1-MMP/MMP-2 in Gefäßmuskelzellen.....	25
2.4 Regulation und Funktion von Furin-Convertase in kardialen Fibroblasten	29
2.4.1 Furin spielt eine zentrale Rolle für die TGF- β 1 und MT1-MMP Aktivierung in kardialen Fibroblasten.....	29
3. Zusammenfassung	35
4. Literaturverzeichnis	39
5. Abkürzungen	49
Eidesstattliche Erklärung	50
Danksagung	51

5. Abkürzungen

- asODNs antisense oligonucleotides
- BFA Brefeldin A
- BNP brain natriuretic peptide
- dec-CMK decanoyl-RVCR-chloromethylketone
- ECM extracellular matrix
- FAK focal adhesion kinase
- FCS fetal calf serum
- IGF insulin-like growth factor
- IGF-1R insulin-like growth factor 1 receptor
- LPS lipopolysaccharide
- MCP-1 monocyte chemotactic protein 1
- MMPs matrix metalloproteinases
- NARC-1 neural apoptosis-regulated convertase 1
- NGF nerve growth factor
- PACE4 paired basic amino acid converting enzyme 4
- PCs proprotein convertases
- PCNA proliferating cell nuclear antigen
- PDGF platelet derived growth factor
- PMA phorbol 12-myristate 13-acetate
- POMC proopiomelanocortin
- SKI-1 subtilisin/kexin-like isozyme 1
- TGF- β transforming growth factor β
- TGN *trans*-Golgi network
- TIMP tissue inhibitor of metalloproteinases
- TNF- α tumor necrosis factor α

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 15.2.2005

Dr. Philipp Stawowy

Danksagung

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meiner Frau Núbia, die für mein wissenschaftliches Interesse und meine Ziele immer Geduld und Verständnis zeigt und die mich in allem liebevoll unterstützt.

Herrn Prof. Dr. Eckart Fleck gilt mein besonderer Dank. Er hat meine Untersuchungen angeregt und sie durch kritische Diskussionen und Gespräche begleitet. Seine kontinuierliche Unterstützung hat meine wissenschaftlichen Arbeiten gefördert und geprägt.

Herrn Prof. Dr. Mieczyslaw Marcinkiewicz danke ich für die Betreuung, Anleitung und Unterstützung, die er mir in seinem Labor am Clinical Research Institute Montreal gegeben hat. Herrn Prof. Dr. Michel Chrétien (Ottawa) und Herrn Prof. Dr. Nabil G. Seidah (Montreal) danke ich für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit.

Frau Dipl.-Ing. Heike Meyborg danke ich dafür, dass sie mich mit ihrer fröhlich zupackenden Art tatkräftig und hilfsbereit bei der Durchführung der Arbeiten unterstützte.

Meinen Kolleginnen und Kollegen vom Deutschen Herzzentrum Berlin, insbesondere aber Herrn PD Dr. Kristof Graf, Herrn PD Dr. Ulrich Kintscher (jetzt Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Charité), Herrn PD Dr. Stephan Götze, Herrn Dr. Florian Blaschke und den an den Arbeiten beteiligten Doktoranden, Herrn Adam Kilimnik und Herrn Dr. Christian Margeta, danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, die Durchführung gemeinsamer Projekte und für ihre Freundschaft.

Meine Eltern, Dr. Elke und Johannes Stawowy, haben meinen beruflichen Weg und meine wissenschaftlichen Arbeiten mit Interesse verfolgt, mich ermutigt und bestärkt. Dafür danke ich ihnen sehr.