

5 Zusammenfassung

5.1 LPA induziert Proliferation von kardialen Rattenfibroblasten, nicht aber die Kollagen-Synthese

Kardiale Fibrose ist als pathophysiologischer Mechanismus an der Entstehung von Erkrankungen des menschlichen Herzens beteiligt. Sie wird als überproportionale Vermehrung von Matrixproteinen beschrieben. Der Einfluss von EDG-Rezeptoren mit ihren Agonisten S1P und LPA auf zelluläre Prozesse wie Proliferation, Migration und Wundheilung ist bekannt. Die exakte Rolle von LPA im Rahmen der Entstehung kardialer Fibrose bleibt bislang unklar. Ziel der vorgelegten Dissertation ist es, diese Rolle näher zu untersuchen.

Mit Hilfe des XTT Proliferationsassays konnte gezeigt werden, dass der EDG-2 Agonist LPA proliferativ auf kultivierte kardiale Rattenfibroblasten wirkt. Diese Wirkung führte aber nicht zu einer veränderten Genexpression von bekannten Fibrosemarkergenen wie CTGF, TGF- β , Col I, Col III, Fibronectin und MMP-2. Für die beiden Gene MMP-9 und TIMP-2 konnte gezeigt werden, dass sie nach LPA-Stimulation vermindert exprimiert werden. Weiterhin wurden die Rezeptorproteine von EDG-1 und EDG-2 mit verschiedenen Methoden auf den Rattenfibroblasten nachgewiesen und ihre subzelluläre Lokalisation näher untersucht: EDG-1 war vor allem zytoplasmatisch lokalisiert während für EDG-2 zusätzlich ein nukleäres Vorkommen gefunden wurde.

Die Frage nach dem Einfluss von LPA auf die Entstehung von kardialer Fibrose muss also differenziert betrachtet werden: LPA wirkt proliferationsfördernd auf kardiale Fibroblasten, führt in diesen aber nicht zu einer vermehrten Genexpression von bestimmten Fibrose-relevanten Genen. Für MMP-9 und TIMP-2 kann ein möglicher Einfluss auf die Zusammensetzung der EZM auf Proteinebene diskutiert werden. Um mögliche Einflüsse von LPA am EDG-2 Rezeptor auf die Entstehung von myokardialer Fibrose zu untersuchen, müssten weitere Experimente z.B. in Knock-out-Modellen, mit selektiven Antagonisten oder siRNA unternommen werden.

5.2 EDG-1 Expression im Verlauf der anti-THY-1-induzierten chronisch progredienten Glomerulosklerose

Die anti-THY-1-induzierte chronisch progrediente Glomerulosklerose stellt ein Modell für Fibroseprozesse der Niere dar. Der EDG-1 Agonist und Immunmodulator FTY720 wurde in Phase-II-klinischen Studien zur Reduktion von Transplantatabstoßungsreaktionen eingesetzt.

Bislang wurden die Effekte von FTY720 vor allem über die immunsuppressiven Eigenschaften, d.h. einem vermehrten Sequestrieren von Lymphozyten erklärt, über eine mögliche intrarenale Wirkung als Ursache dieser Effekte bislang nicht. In einem ersten Schritt sollte in der vorliegenden Dissertation die Rolle von EDG-1 in der anti-THY-induzierten chronisch progredienten Glomerulosklerose untersucht werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Proteinexpression von EDG-1 im Verlauf der anti-THY-1-induzierten chronisch progredienten Glomerulosklerose bei steigenden Proteinuriewerten der Niere verglichen mit den nierengesunden Kontrolltieren deutlich abnimmt. Immunhistologisch waren die Veränderungen am Nierengewebe in Form von geweiteten Tubuli und Glomeruli klar zu erkennen, sowie ein basozelluläres Vorkommen von EDG-1 im distalen Tubulus mit der APAAP Methode nachzuweisen. Eine systemische Auswirkung des renalen Hypertonus auf die Struktur des Herzgewebes im Sinne einer kardialen Fibroseentwicklung konnte in Sirius-Red-Färbungen nicht nachgewiesen werden.

In Zusammenhang mit den Ergebnissen aus dem akuten Modell der anti-THY-1 induzierten Glomerulosklerose wird eine Beteiligung von EDG-1 an der Entstehung dieser Fibroseform diskutiert und bietet neben Untersuchungen zum Einfluss von FTY720 auf die Rezeptorexpression zahlreiche Ansätze für weiterführende Untersuchungen.