

## 6. Zusammenfassung

In vivo-Studien des eigenen Arbeitskreises zeigten, dass  $Id2^{-/-}$ -Mäuse mit NMRI-Hintergrund auf Angiotensin II-Behandlung nicht mit anhaltendem Blutdruckanstieg reagierten. Um zu klären, welches funktionelle Kompartiment des kardiovaskulären Systems an der Blutdruckregulierung beteiligt ist, wurden Nieren- und Knochenmarkstransplantationsversuche durchgeführt. Diese verdeutlichten allerdings, dass weder renale Mechanismen noch zirkulierende Immunzellen für die normotensive Reaktion auf Angiotensin II-Applikation in  $Id2^{-/-}$ -Mäusen verantwortlich sind. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob glatte Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{-/-}$ -Mäusen ein protektiveres Verhalten zeigen als glatte Gefäßmuskelzellen von Wildtyp-Mäusen.

Des Weiteren deuten unpublizierte Studien darauf hin, dass kardiovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise Blutdruckerhöhung, in C57BL/6-Mäusen aus Europa experimentell schwieriger zu induzieren sind als in NMRI-Mäusen. Daraus ergab sich die Fragestellung nach einer möglichen Analogie zwischen dem Verhalten glatter Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{-/-}$ -Mäusen mit NMRI-Hintergrund und glatten Gefäßmuskelzellen von C57BL/6-Mäusen.

Im Rahmen der Dissertation wurden zur Aufklärung von Unterschieden in glatten Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{+/+}$ -,  $Id2^{+/-}$ - und  $Id2^{-/-}$ -Mäusen Affymetrix-Vergleichsanalysen durchgeführt. Hierbei konnte festgestellt werden, dass sich  $Id2^{-/-}$ -Zellen durch ein spezielles Cluster an exprimierten Genen von  $Id2^{+/+}$ - und  $Id2^{+/-}$ -Zellen unterscheiden. In glatten Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{-/-}$ -Mäusen werden die Biomarker zellulärer Seneszenz, p16 und Collagen 1a1, kaum exprimiert. Weitere Untersuchungen belegten, dass die glatten Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{+/+}$ - und  $Id2^{+/-}$ -Mäusen charakteristische Merkmale zellulärer Seneszenz ausbilden. So nehmen sie eine größere und flachere Form an, zeigen eine verstärkte Seneszenz-assoziierte  $\beta$ -Galaktosidase-Aktivität und proliferieren weniger. Glatte Gefäßmuskelzellen von  $Id2^{-/-}$ -Mäusen hingegen besitzen einen antiseneszenten Phänotyp. Die vorliegende Arbeit beweist somit eine bislang nicht beschriebene seneszente Wirkung von Id2 und belegt, dass durch Id2-Deletion die Ausbildung eines seneszenten Phänotyps verhindert wird.

Vergleichsstudien zwischen glatten Gefäßmuskelzellen von NMRI- und C57BL/6-Mäusen zeigen keine Unterschiede in der Ausbildung seneszenten Merkmale. Allerdings konnte eine Analogie zwischen C57BL/6- und  $Id2^{-/-}$ -Zellen im Zellzyklusverhalten nachgewiesen werden. So proliferieren C57BL/6-Zellen, wie  $Id2^{-/-}$ -Zellen, stärker als NMRI-Zellen. Die erhöhte Proliferationsrate ist auf einen verstärkten S-Phase-Eintritt zurückzuführen. Die Expression des

Zellzyklusinhibitors p21 ist in C57BL/6- und Id2<sup>-/-</sup>-Zellen deutlich geringer ausgeprägt als in NMRI-Zellen bei gleichzeitig geringerer Expression von Id2. Diese Arbeit verdeutlicht erstmalig einen Zusammenhang zwischen der Abnahme des p21-Spiegels bei gleichzeitiger Abnahme des Id2-Gehalts. Diese Korrelation lässt vermuten, dass Id2 bei der p21-vermittelten Zellzyklusregulierung in glatten Gefäßmuskelzellen beteiligt ist.

Die vorliegende Arbeit identifiziert eine neue Rolle für den HLH-Transkriptionsfaktor Id2. Glatte Gefäßmuskelzellen von Id2<sup>-/-</sup>-Mäusen zeigen ein antiseneszentes und somit protektiveres Verhalten im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Diese Daten könnten vermutlich dabei helfen, eine antiseneszente Therapie zu entwickeln, die durch Aufrechterhaltung des Proliferationsvermögens zur Heilung ruptierter Plaques bei fortgeschrittener Arteriosklerose beitragen könnte. Des Weiteren ist zu spekulieren, dass vaskuläre Seneszenz eine Rolle spielt in der Entstehung von Hypertonie. Diese Hypothese stellt eine interessante Fragestellung dar für zukünftige Untersuchungen.