

Modifikation der Endothelin_A-Rezeptor Genexpression humaner mikrovaskulärer Endothelzellen unter dem Einfluss von Stress- und Geschlechtshormonen

Anna Sautner, Claudia Summo, Zeljka Sisic, Marius Lambert, Korbinian Lackermair, Thomas Nickel, Ute Wilbert-Lampen

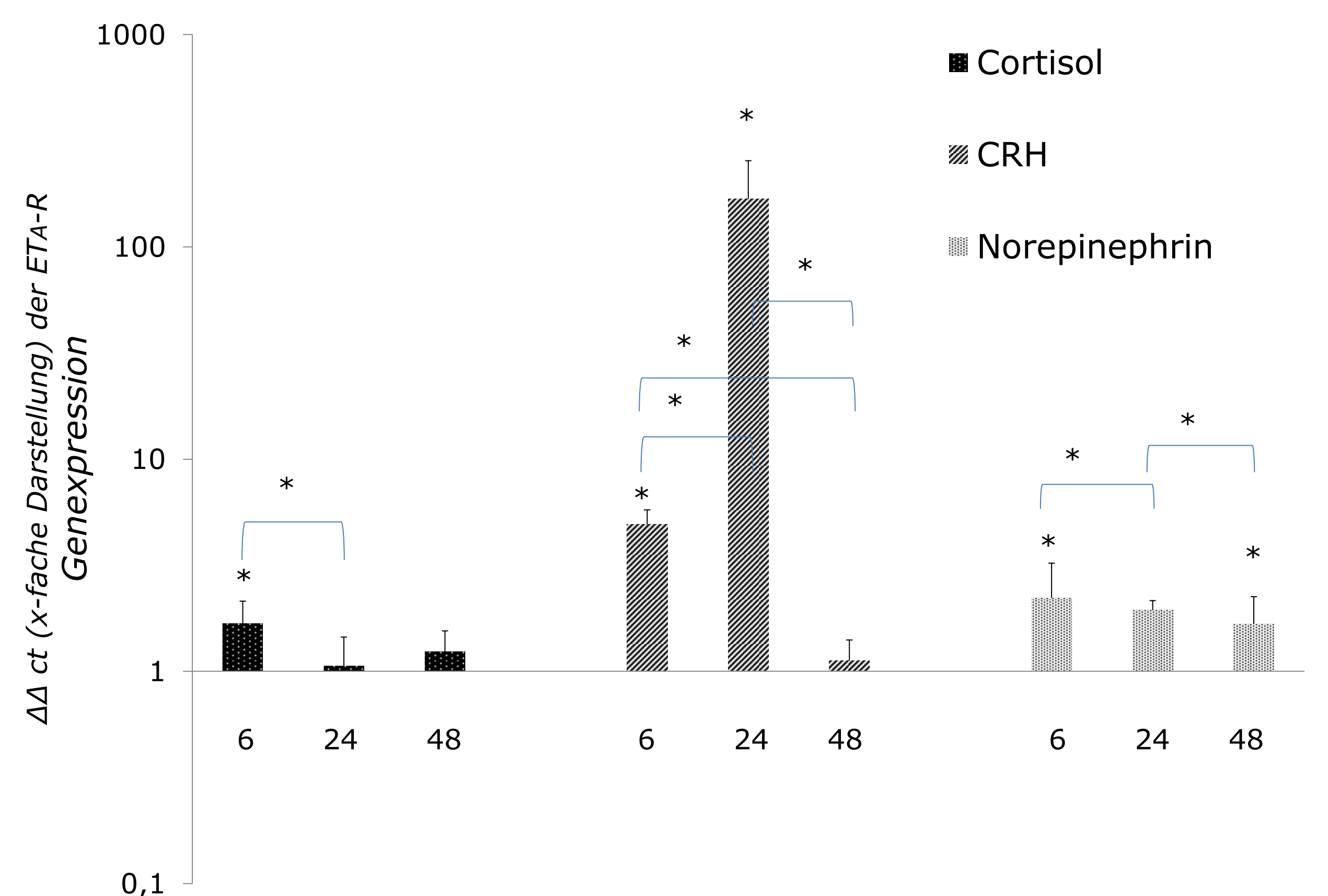
Med. Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern

Hintergrund Die Response to injury Hypothese – ein modernes Modell der Atherogenese – postuliert, dass eine Endothelschädigung oder eine Endotheldysfunktion mit veränderter Synthese endothelialer vasodilatierender (NO↓) und vasokonstriktorischer (ET-1↑) Substanzen Ausgangspunkt der Atherosklerose ist. Es wurde bereits mehrfach gezeigt, dass der pro-atherogene Faktor ET-1 bei stressinduzierter endothelialer Dysfunktion bis hin zu akuten kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder potenziell malignen Rhythmusstörungen eine Schlüsselrolle einnimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, inwiefern Stress- und Geschlechtshormone zur Modifikation des Endothelin-Systems im Sinne einer veränderten Endothelin_A-Rezeptor (ET_A-R) Genexpression führen.

Methoden Humane mikrovaskuläre Endothelzellen (hmEZ) wurden über mehrere Stunden (6, 24, 48 Stunden) mit Stresshormonen (Cortisol, Kortikotropes-releasing Hormon (CRH), Norepinephrin), Sexualhormonen (β-Östradiol, Testosteron) und dem selektiven ET_A-R Antagonisten BQ-123 jeweils einzeln stimuliert. Mittels rt-PCR wurde auf Genebene die veränderte ET_A-R Expression auf hmEZ unter dem Einfluss der genannten Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht.

ETA-R Genexpression unter Stresshormonstimulation

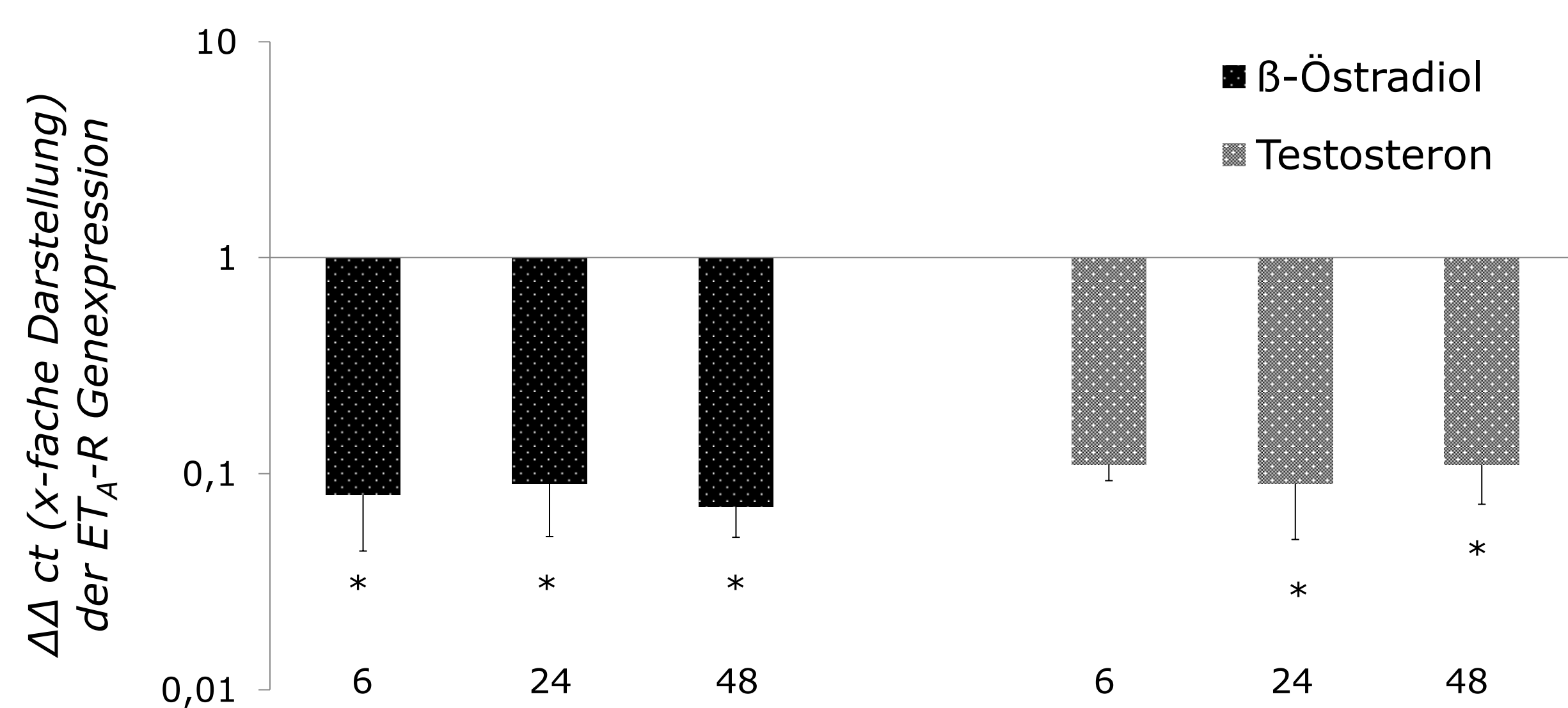


Nach 6 Stunden war unter dem Einfluss von Cortisol, CRH und Norepinephrin jeweils eine signifikant gesteigerte Genexpression im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle nachweisbar.

Nach 24 Stunden zeigte CRH die stärkste Zunahme der ET_A-R Expression im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle

Nach 48 Stunden ergaben alle drei Stresshormone eine Zunahme der Genexpression des ET_A-Rezeptors im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle

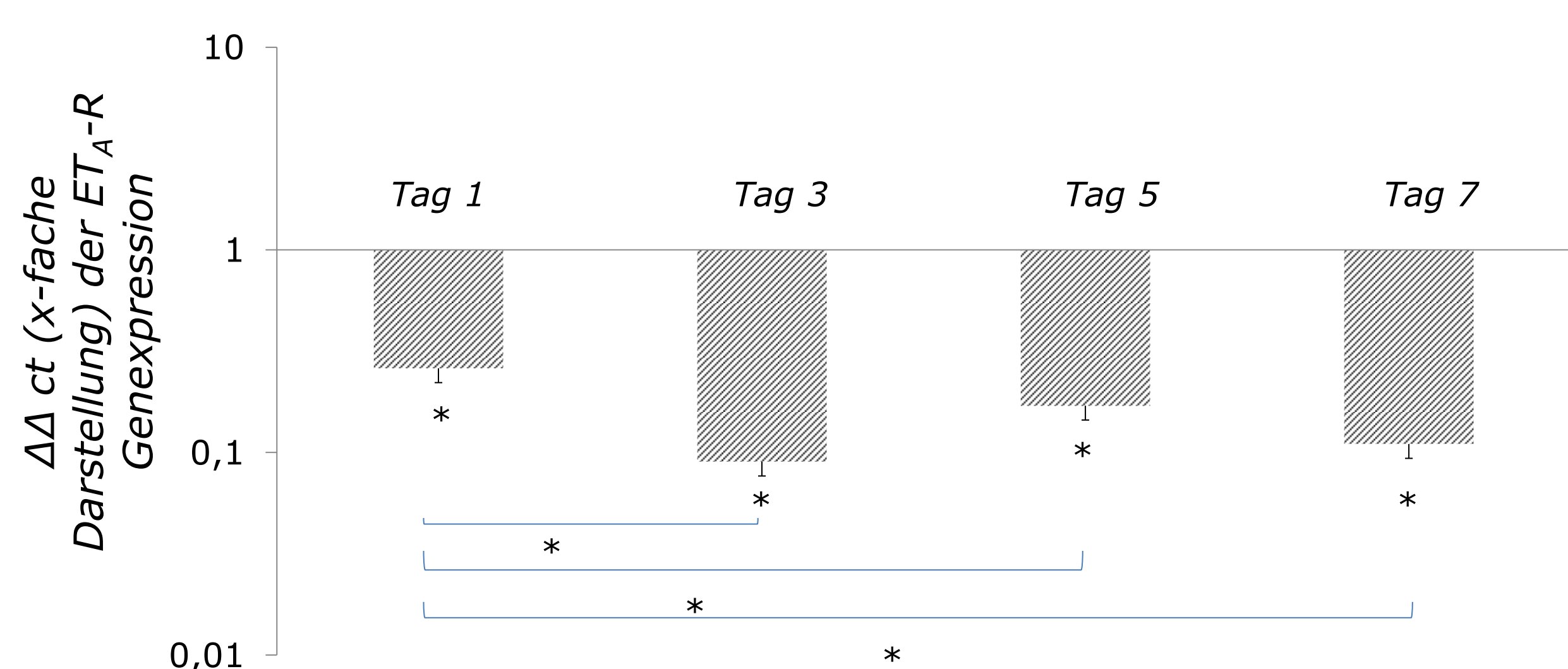
ETA-R Genexpression unter Geschlechtshormonstimulation



β-Östradiol induzierte signifikant eine Abnahme der Genexpression des ET_A-Rezeptors von durchschnittlich 92%.

Testosteron bewirkte signifikant eine Herunterregulation der mRNA des ET_A-Rezeptors von durchschnittlich etwa 90%.

ETA-R Genexpression unter BQ-123



Es zeigte sich an jedem Tag signifikant eine Herunterregulation des ETA-Rezeptors im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle.

Nach 3, 5 und 7 Tagen kam es signifikant zu einer stärkeren Herunterregulation der mRNA des ET_A-Rezeptors im Vergleich zu Tag 1.

Ergebnisse (1) Alle Stresshormone induzierten eine Hochregulierung der mRNA des ET_A-Rezeptors nach 6, 24 und 48 Stunden im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle.

(2) Geschlechtshormone führten signifikant zu einer Abnahme der ET_A-R Genexpression. Weder ein geschlechtsspezifischer Unterschied, noch ein zeitabhängiger Effekt konnten beobachtet werden.

(3) BQ-123 bewirkte nach 1, 3, 5, 7 Tagen eine Herunterregulation der mRNA des ET_A-R.

Zusammenfassung und Ausblick Stresshormone führen zu einer Aktivierung des Endothelin-Systems (ET-1 ↑ + ET_A-R ↑). Geschlechtshormone scheinen einen hemmenden Effekt auf die ET_A-R Genexpression auszuüben.

Die Blockade des signalvermittelnden ET_A-Rezeptors könnte zukünftig einen möglichen (zusätzlichen) therapeutischen Ansatz für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen schaffen.