

Veränderungen des Proteoms von Thrombozyten und des Lipidstatus bei Hypertonie

Prof. Dr. A. Greinacher

(greinach@uni-greifswald.de)

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Abt. Transfusionsmedizin

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Zu hoher Blutdruck ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für den zerebralen, ischämischen Insult. Dieses gesteigerte Risiko beruht zum Teil auf Veränderungen der Gefäßwände, aber auch auf Veränderungen der Aktivierbarkeit von Thrombozyten. Diese sind essentiell für die primäre Hämostase, und setzen Chemokine und andere Mediatoren der Entzündung frei. Bei Änderungen des Protein- und Lipidprofils (Lipoproteinsubfraktionen, Lipidperoxidation) durch physiologische Einflüsse können sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen am Thrombozyten auftreten. Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass unter Hypertonie eine der drei Isoformen der Ca(2+)-ATPase (SERCA3) überexprimiert wird, wodurch sich der intrazelluläre Calciumgehalt verändert und damit die Aktivierbarkeit der Thrombozyten. Auch die Serotonin Aufnahme in Plättchen wird gesenkt, und Oberflächenmarker, wie CD62P, CD63, PAC-1 und Annexin V vermehrt exprimiert. Alle diese Studien fokussieren auf spezifische Proteine, deren Auswahl bereits vor Studienbeginn getroffen wurde. Thrombozytäre Membranproteine sind in der Membran in Gruppen innerhalb von Lipidinseln (sog. Rafts) organisiert. Deshalb sollten Proteinmuster und Lipid-Zusammensetzung gemeinsam betrachtet werden.

Mittels globaler Techniken der Proteomics (2D-PAGE und Massenspektrometrie) und NMR-Analysen sollen die Veränderungen der Proteinzusammensetzung von Thrombozyten und des Lipidstatus durch Hypertonie unvoreingenommen und umfassend analysiert werden. Als Modell für die Hypertonieuntersuchungen dient ein gut charakterisiertes Rattenmodell (cyp1a1ren-2-Ratten), bei dem die Dauer und Stärke der Hypertonie durch Beimengung von Indol-3-Carbinol (I3C) zum Futter reproduzierbar einzustellen ist. Der Ausprägungsgrad der Hypertonie hängt direkt von der Konzentration des I3C's im Futter ab. Somit kann der Phänotyp gesteuert werden. Für unsere Untersuchung werden Ratten über einen Zeitraum von zwei Wochen einer definierten Hypertonie ausgesetzt. Ein direkter Vergleich des Lipidmusters im NMR und der Proteomkarten von hypertensiven mit normotensiven Tieren soll die Identifizierung von Veränderungen ermöglichen. Über 2D-Gele identifizierte Kandidaten werden charakterisiert und in Datenbanksuchen analoge humane Thrombozytenproteine gesucht. In einer Fall-Kontroll-Studie gilt es dann zu prüfen, ob die in den Ratten beobachteten Veränderungen auch beim Menschen nachweisbar sind. Ausgewählte Kandidatenproteine sind dann in Proteomanalysen humaner Proben, die aus der "SHIP-Studie" der Community Medicine auszuwählen sind, zu validieren. Gleichzeitig werden auch die hypertoniebedingten Parameter des Lipidstatus abgeglichen. Da bei Hypertonikern Thrombozyten und die Lipidzusammensetzung im Blut eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des erhöhten Risikos für Herzinfarkt und Schlaganfall spielen, kann aus diesen Untersuchungen ggf. ein neuer Marker für ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen gewonnen werden. Dies kann zur Entwicklung eines diagnostischen Testes führen.