

Zusammenfassung

Im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz kommt es zur Bildung von Gefäßverkalkungen. Ein grundlegender Prozess ist dabei die Transdifferenzierung glatter Gefäßmuskelzellen (VSMCs) zu einem osteoblastischen Phänotyp und damit einhergehend der Umbau der extrazellulären Matrix im Gefäß. Matrix-Metalloproteinasen unterstützen diesen Prozess.

Ziel dieser Arbeit war es zum einen den funktionellen Zusammenhang zwischen erhöhter MMP-2- und MMP-9-Aktivität und den Urämie-assoziierten Gefäßverkalkungen besser zu verstehen und zum anderen das Ausmaß dieser Gefäßverkalkungen durch Epigallocatechingallat (EGCG) zu hemmen.

In einem Zellkulturmodell der Arteriosklerose wurde in VSMCs eine Verkalkung induziert. Diese konnte durch EGCG dosisabhängig gehemmt werden. Dies schloss eine verminderte Transkription osteogener Markerproteine in den VSMCs mit ein. Ebenso konnte die Genexpression sowie die Sekretion von MMP-2 und -9 gehemmt werden.

In einen *ex-vivo*-Versuch wurde die explantierte Aorta urämischer Mäuse in Kalzifikationsmedium kultiviert. Ziel waren die Induktion bzw. Inhibition einer Verkalkung der Aortenringe. Im Gegensatz zum *in-vitro*-Versuch konnte keine Verkalkung induziert werden. Auf Proteinebene zeigten sich jedoch Unterschiede in der MMP-Sekretion zwischen den Aorten der gesunden und der urämischen Tiere. Zudem konnte bestätigt werden, dass EGCG die Sekretion und Aktivität der MMPs hemmt.

Ergänzend wurde in einem 5/6-Nephrektomie-Modell mit Mäusen versucht die arterielle Kalzifikation durch EGCG zu hemmen. Die gewählten Versuchsbedingungen erwiesen sich jedoch als sehr aggressiv, sodass selbst Verkalkungs-hemmende Effekte der Positivkontrolle überdeckt wurden. Auf molekularer Ebene hingegen wurde die Transkription osteogener Markerproteine durch EGCG gehemmt.

Abstract

In the course of chronic kidney disease patients develop arterial calcifications. Fundamental processes of arteriosclerosis formation are the transdifferentiation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) into an osteoblastic phenotype and the concomitant remodeling of the extracellular matrix within the vascular wall. Matrix metalloproteinases support these processes. The aim of this work was a better understanding of the functional relationships between increased MMP-2 and -9 activity and uremia-associated vascular calcifications and the inhibition of these calcifications by epigallocatechin gallate (EGCG).

In a cell culture model of arteriosclerosis calcifications were initially induced in VSMCs. The presence of EGCG inhibited the calcification in a dose-dependent manner, accompanied by a reduced transcription of osteogenic marker proteins. Similarly, gene expression and secretion of MMP-2 and -9 could be decreased by EGCG.

For an *ex vivo* experiment the aorta of uremic mice was explanted and cultured in calcification medium. The aim was the induction and inhibition of calcification of the aortic rings, respectively. In contrast to the *in vitro* model, no calcifications could be induced under the chosen conditions. However, differences in MMP secretion between the aortae from healthy and the aortae from uremic animals were found. Furthermore, it could be confirmed that EGCG inhibits the secretion and activity of MMP-2 and -9.

In addition, in a 5/6 nephrectomy model with mice, attempts were made to inhibit arterial calcification by EGCG. Nevertheless, the selected experimental conditions were very aggressive resulting in massive calcifications in all uremic mice. At molecular level, however, transcription of osteogenic marker proteins could be inhibited by EGCG.