

The role of the PI 3-Kinase isoform p110 α for vascular remodeling in experimental pulmonary hypertension

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine schwerwiegende vaskuläre Erkrankung, welche durch einen erhöhten pulmonal arteriellen Druck (PAP) und pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) charakterisiert ist. Das zugrunde liegende vaskuläre Remodeling wird insbesondere durch Proliferation und Migration pulmonaler glatter Gefäßmuskelzellen (PASMCs) bedingt, welche hauptsächlich durch peptidische Wachstumsfaktoren vermittelt werden. Diese Wachstumsfaktor-induzierten Prozesse werden in PASMCs maßgeblich über das zentrale Signaltransduktionsmolekül PI 3-Kinase (PI3K) vermittelt.

Die Hauptziele dieser Arbeit waren (i) die systematische Charakterisierung der Bedeutung der katalytischen Klasse IA PI3K Isoformen (p110 α , p110 β , p110 δ) – welche “downstream” von Rezeptor-Tyrosinkinasen agieren – für zelluläre Prozesse humaner PASMCs, und (ii) der identifizierten Isoform für die Pathologie der PAH.

Eine verstärkte Phosphorylierung von AKT in Lungengewebe von Patienten mit PAH sowie von Hypoxie-exponierten Mäusen, deutet auf eine Aktivierung des PI3K Signalweges hin. Mit Hilfe isoformspezifischer PI3K Inhibitoren wurde die katalytische Untereinheit p110 α als zentrales Signalmolekül für Wachstumsfaktor-induzierte Proliferation und Migration von PASMC identifiziert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein genetisches Modell mit gefäßmuskelzell-spezifischer Defizienz von p110 α entwickelt. Mittels dieses genetischen Modell wurde gezeigt, dass die Abwesenheit von p110 α in glatten Gefäßmuskelzellen die, durch verschiedene Wachstumsfaktoren induzierte Proliferation und Migration von PASMCs, verhindert. Die gefäßmuskelzell-spezifische Defizienz sowie die pharmakologische Inhibition von p110 α mittels des spezifischen Inhibitors PIK75 verhinderten Hypoxie-induziertes vaskuläres Remodeling *in vivo*. Der Hypoxie-induzierte Anstieg des Anteils vollständig muskularisierter kleiner Gefäße, sowie die Abnahme des Anteils nicht muskularisierter Gefäße wurden nahezu vollständig auf Normoxie Niveau normalisiert. Außerdem wurde der Hypoxie-induzierte Anstieg der Wandstärke kleiner Gefäße, die Erhöhung des systolischen rechtsventrikulären Drucks (RV_{sys}, als Maß für den PAP), welcher mittels invasiver Messung bestimmt wurde, sowie die RV-Hypertrophie in beiden Modellen verhindert. Darüber hinaus wurde in einem zweiten Modell, der Monocrotalin-induzierten PH, gezeigt, dass die

pharmakologische Inhibition von p110 α zu einer profunden Reduktion der Wandstärke und des Muskularisierungsgrades führt, sogar wenn die Erkrankung bereits voll ausgeprägt ist. Dies war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion des erhöhten RVPsys und einer partiellen Rückbildung der RV-Hypertrophie.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sowohl die genetische Ablation als auch die pharmakologische Inhibition von p110 α vaskuläres Remodeling und experimentelle PH verhindern und sogar rückgängig machen, was auf eine wichtige Rolle von p110 α für die Pathobiologie der PH schließen lässt. Damit stellt die Inhibition der PI3K Isoform p110 α eine viel versprechende neue Strategie zur Behandlung der PAH dar.