

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf  
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle  
hauptamtlichen Professoren/innen  
und Privatdozenten/innen  
des Faches Pharmazie der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Mathematisch-  
Naturwissenschaftliche  
Fakultät

Dekanat

**Promotionsangelegenheiten**

Universitätsstraße 1  
40225 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0)211 81 15092  
E-Mail: [promotionmnf@hhu.de](mailto:promotionmnf@hhu.de)

06.11.2024

Promotionsverfahren von **Herrn Apotheker Fedor Brack**  
**Auslage** der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung  
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

**Die Relevanz der Hyaluronsäure-reichen extrazellulären Matrix im Mausmodell des abdominalen Aortenaneurysmas**

von den Berichterstattenden Prof. Dr. M. Grandoch und Prof. Dr. R. Kalscheuer beantragt. Sie kann zusammen mit den Gutachten in der Zeit

**vom 01.12.2024 bis 12.12.2024**

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro ([promotionmnf@hhu.de](mailto:promotionmnf@hhu.de)).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen (§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

**17.12.2024 um 14.00 Uhr**

im **Raum 22.21.00.107** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:  
Prof. Dr. M. Kassack, Prof. Dr. J. Breitzkreutz und Prof. Dr. U. Flögel.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag

Daniela Schleiffer

## 5. Zusammenfassung

Aortenerkrankungen wie das abdominale Aortenaneurysma (AAA) gehören zu den kardiovaskulären Erkrankungen mit hoher Letalität. Die einzige Behandlungsmöglichkeit für ein AAA ist ein chirurgischer Eingriff, der mit einer Reihe von Komplikationen einhergeht. Da es weder eine symptomatische noch eine kausale und somit zugelassene pharmakologische Therapie zur Verlangsamung oder Linderung eines AAAs gibt, ist die Identifizierung der Pathophysiologie von höchstem Interesse.

Die Hyaluronsäure (HA) ist nicht nur ein essentieller Bestandteil der extrazellulären Matrix der Gefäßwand, sondern zeigt einen direkten Einfluss auf den Phänotyp glatter Muskelzellen (SMC) und ist in der Lage, die Immunantwort zu beeinflussen. Insbesondere wurde der Einfluss von Hyaluronsäuresynthase 3 (HAS3) bei entzündlichen Erkrankungen wie der experimentellen Kolitis, der neointimalen Hyperplasie oder der Arteriogenese gezeigt. Dabei wurden Effekte der HAS3-synthetisierten HA auf SMC oder Endothelzellen identifiziert. In der vorliegenden Arbeit wurden *Has3*-defiziente Mäuse (*Apoe/Has3*-DKO) sowie *Apoe*-KO Mäuse hinsichtlich der Entstehung und Entwicklung eines induzierten AAAs untersucht. *Apoe/Has3*-DKO Mäuse zeigten eine reduzierte Rate an letalen Aortenrupturen, die mit einer reduzierten Anzahl an Strangbrüchen der elastischen Lamellen einherging. Außerdem war die Anzahl der infiltrierenden myeloiden Immunzellen in der Aorta reduziert, während die Zahl der myeloiden Zellen in der Zirkulation erhöht war. Die Bulk-RNA-Sequenzierung der Aorta beider Genotypen ergab eine verminderte Infiltration von Immunzellen in die Aortenwand. Die EC zeigten im Vergleich der Genotypen keine Unterschiede im Expressionsprofil. Die Ergebnisse des Knochenmarktransfers belegen, dass der Effekt durch die Immunzellen selbst, nicht durch die Stromazellen vermittelt wird. Anschließend ergaben Monozyten aus *Apoe/Has3*-DKO Mäusen eine reduzierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen sowie des HA-Rezeptors *Cd44*, der sowohl für die Adhäsion und Migration von Immunzellen in der Aorta als auch an der Migration und Proliferation der SMC verantwortlich ist.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit eine Schlüsselrolle der *Has3*-Defizienz für eine reduzierte Immunzellinfiltration in die Aorta und nachfolgend für ein erniedrigtes Rupturrisiko von Aortenaneurysmen. Die hier erhaltenen murinen Ergebnisse müssen noch an humanen Proben bestätigt werden, um den vielversprechenden Ansatz der pharmakologischen Hemmung von HAS3 zur Behandlung eines AAAs weiter zu verfolgen.

Fedor Brack

