

Bloch W

Neue molekular- und zellbiologische Ansätze in der Sportmedizin

Molecular and cell biology in sport medicine

Molekulare und zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln

Zusammenfassung

Die moderne Sportmedizin nutzt in zunehmenden Maß molekular- und zellbiologische Untersuchungsverfahren und Erkenntnisse zur Untersuchung von funktionellen und strukturellen Anpassungsprozessen auf körperliche Belastung. Der Fokus der sportmedizinischen Forschung und ihrer praktischen Anwendung erweitert sich dabei durch Einbeziehung von zellulären, subzellulären und extrazellulären Veränderungen in Organen und Geweben. Dazu ist es notwendig neue Techniken aus den Bereichen Genforschung, Proteinforschung, Metabolomforschung und zellbiologischer Forschung zu nutzen. Limitierender Faktor ist die nur begrenzte Zugänglichkeit von Organen und Geweben für die modernen Techniken der molekularbiologischen und zellbiologischen Forschung, die sich vor allem auf das Blut und mit Einschränkungen auf Muskelbiopsien beim Menschen beschränkt. Ein weiterer begrenzender Faktor ist die zeitliche Auflösung, die gerade bei schnell ablaufenden Prozessen, die in vivo induziert werden, wie der zellulären Signaltransduktion durch Signaltransduktion, an die Grenzen stößt. Trotz dieser Begrenzungen ist ein exponentielles Wachstum molekular- und zellbiologischer Untersuchungen in der Sportmedizin zu erwarten, da der Erkenntnisgewinn über funktionelle und strukturelle Anpassungsprozesse auf körperliche Aktivität durch die neue zusätzliche Ausrichtung von wesentlicher Bedeutung für Gesundheits- und Leistungssport sein dürfte.

Schlüsselwörter: (sub)-zelluläre Anpassung, Extrazellulärmatrix, Signaltransduktion, Stammzell-basierende Regeneration

Einleitung

Die letzten 25 Jahre haben in der gesamten biomedizinischen Forschung einen exponentiellen Wissenszuwachs gebracht. Dabei hat sich das Wissen insbesondere auf zellulärer, subzellulärer und molekularer Ebene erweitert, was vor allem an einer Vielzahl von neuen molekularbiologischen und zellbiologischen Techniken und dem darüber erwachsenen Wissenstand über zelluläre und molekulare Anpassungsprozesse liegt. Dies hat dazu geführt, dass die Fokussierung in den biomedizinischen Wissenschaften, aber auch der praktischen medizinischen Anwendung zunehmend in Richtung auf molekulare und zelluläre Ansätze geht. Dies hat auch zu einem Wandel in der Sportmedizin geführt, die bis in die 70iger Jahre vor allem die Organe und Gewebe, hinsichtlich Struktur und Funktion, als Ganzes betrachtete. Seitdem ändert sich jedoch der Fo-

Summary

Modern sports medicine increasingly uses molecular and cell biological techniques and knowledge for the investigation of functional and structural adaptation to physical activity. The sports-medical focus is expanded by inclusion of new techniques from genomics, proteomics, metabolomics and cell biology in research and practice. The availability of the target tissue from humans, which is mainly reduced to blood and muscle biopsies, limits the use of these techniques for human research. A further limitation is given by the time resolution of fast processes. Fast processes, as they occur for example during cellular signal transduction, can only be partially detected if they are induced under in-vivo conditions. Despite the existing limitations, it can be expected that molecular and cell biological techniques will get more and more attention in future sports medicine in research and in practice. This will lead to an exponential increase in knowledge about the functional and structural adaptation processes important for health and the elite sports.

Key words: (sub)-cellular adaptation, extracellular remodelling, signal transduction, stem cell based regeneration

kus zunehmend in Richtung auf die zellulären und subzellulären Anpassungsvorgänge und die genetischen Aspekte der Anpassung auf körperliche Aktivität. Für die Zukunft ist zu erwarten, dass diese Fokussierung auf strukturelle und funktionelle zelluläre und subzelluläre Anpassungsvorgänge in der sportmedizinischen Forschung zunimmt. Zukünftige Forschung wird einerseits wesentlich bestimmt sein durch molekularbiologische Werkzeuge, wie z.B. Mikrochip-Assays, die es erlauben ein breites strukturelles und funktionelles genetisches Screening, des mittlerweile entschlüsselten menschlichen Genoms, durchzuführen. Dies dürfte zu einem wesentlichen Baustein des funktionellen Verständnisses der Genregulation unter körperlicher Belastung beitragen (4). Jedoch nicht nur die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die Techniken zur Identifikation von Genen und der funktionellen Regulation von Genen haben zu einer neuen Fokussierung der sportmedizinischen For-

schung hin zur molekularen Trainingswissenschaft geführt (6). Vielmehr sind es eine Vielzahl von Techniken und neuen Untersuchungsmodellen in der biomedizinischen Forschung, die diesem Bereich das oben erwähnten expotentielle Wachstum beschert haben und die auch für die sportmedizinische Wissenschaft zunehmend genutzt werden. Zu den Techniken gehören sehr sensitive und/oder spezifische Verfahren zur Identifikation der Transkription von mRNA bis hin zum Nachweis des Aktivierungszustand und der subzellulären Lokalisation von Proteinen, wie z.B. RT-PCR, Microarray, Proteinarray, Western Blot, ELISA und Bead gestützte Analyse von Molekülen. Die Analyse von Genen und Genprodukten wird unter dem Begriff Genomics und die Analyse von Proteinen und deren Regulation wird unter dem Begriff Proteomics zusammengefasst, sowohl Genomics als auch Proteomics haben Einzug in die sportmedizinische Forschung gehalten. Es sind vor allem aber neue Tiermodelle, bei denen entweder Gene ausgeknockt werden oder überexpressiert werden, die es erlauben die Rolle von bestimmten Molekülen für trainingsinduzierte Anpassungen zu untersuchen. In Verbindung mit den neuen Verfahren zur sensitiven Detektion von mRNA und Proteinen im Blut und Gewebe lassen sich Rückschlüsse auf die praktische Bedeutung molekular und zellbiologischer Marker zum Nachweis von Anpassungsprozessen auf körperlicher Aktivität beim Menschen ziehen. In der Muskelforschung haben Muskelbiopsien dazu beigetragen Untersuchungsmaterial für die mRNA und Proteinanalyse zu generieren. In den letzten Jahren kommt zunehmend ein weiterer Bereich der molekularen Analyse in den Fokus der biomedizinischen Forschung, die Metabolitenforschung, auch als Metabolomics bezeichnet. Es handelt sich um den Nachweis niedermolekularer Verbindungen, die vor allem bei Stoffwechselfvorgängen entstehen, wie sie gerade bei körperlicher Aktivität aber auch unter pathophysiologischen Bedingungen ablaufen. Die Gesamtheit aller Stoffwechselprodukte, das Metabolom, einer Zelle oder eines Organismus unterliegt einer ständigen Dynamik und ist das Endprodukt komplexer Abläufe eines biochemischen Netzwerkes. Es gibt darüber Aufschluss, welche Stoffwechselwege aktiv sind und welche Moleküle des Metaboloms in die Steuerung der Gentranskription einbezogen werden können. Die Bestimmung der Konzentration eines Analysates, sowie die Gesamtheit der Analysate geben letzt endlich Aufschluss über den Zustand des Organismus. Der Nachweis von Metaboliten kann über unterschiedliche Techniken, wie die NMR-Spektroskopie, die Massenspektroskopie oder Tracer- basierende Metabolomforschung geführt werden (11).

Darüber hinaus hat jedoch vor allem das Verständnis um molekulare und zelluläre Anpassungsprozesse und deren Regulation eine Vielzahl von Hinweisen auf den Einfluss von körperlicher Aktivität bei der Steuerung der zellulären Anpassungsprozesse ergeben. Insbesondere im kardiovaskulären Bereich aber auch bei den metabolischen Erkrankungen, wie dem Diabetes mellitus wird zunehmend deutlich, dass

körperliche Aktivität zu zellulären Anpassungsprozessen führt, die zum strukturellen und funktionellen Erhalt und der Regeneration von Organen und Geweben führt.

Es konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die Regeneration von Organen und Geweben vielmehr als lange angenommen von Stamm- und Vorläuferzellen abhängt. Das körperliche Aktivität einen Einfluss auf die Stammzell- und Vorläuferzell- vermittelte Regeneration hat ist bisher vor allem im Zusammenhang mit der Skelettmuskelregeneration und -wachstum aufgezeigt worden. Neue Befunde zeigen jedoch, dass es weitere Stamm- und Vorläuferzellen gibt, die über körperliche Aktivität mobilisiert werden können (7). Dies hat dazu geführt, dass zellbiologische Untersuchungsverfahren in die sportmedizinische Forschung Einzug gehalten haben. Auch die kürzlich von uns nachgewiesene direkte Gefäßregulation durch Erythrozyten verlangt nach zellbiologischen Ansätzen bzw. Nachweisverfahren für zelluläre Komponenten des Blutes und dürfte von hoher Relevanz, wie erst eigene unveröffentlichte Untersuchungen zeigen, für die Sportmedizin sein. Eines dieser Nachweisverfahren ist die Durchflußzytometrie, die im Bereich der Immunologie seit längerem angewendet wird und hier auch zur Untersuchung des Einflusses von körperlicher Aktivität auf den Immunstatus benutzt wird (14).

Genforschung, Proteinforschung und Metabolomforschung für das Verständnis der Anpassung auf das körperliche Aktivitätsniveau

Die Anpassung an körperliche Aktivität kann in Bezug gesetzt werden zur genetischen Ausstattung, dies hat dazu geführt, dass in zunehmenden Maß nach genetischen Mustern gesucht wird, die zu spezifischen Anpassungen auf körperliche Aktivität führen. Es sind sogenannte Genpolymorphismen, die zu unterschiedlicher Anpassung auf körperliche Aktivität führen können. In Zusammenhang mit dem zunehmenden Wissen um Gene, die für die körperliche Leistungsfähigkeit und deren Anpassung wichtig sind stellt sich die Frage nach solchen Genpolymorphismen, die direkt Einfluss auf die Anpassungsfähigkeit des Körpers haben. So konnte z.B. gezeigt werden, dass die Blutdruckanpassung an körperliche Belastung bei bestimmten Genpolymorphismen, wie einem Genpolymorphismus für die endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase und einem für das Angiotensinogen auf körperliche Aktivität abweichend ist (12, 23). Dies hat nicht nur Bedeutung für den Leistungssport, sondern insbesondere auch für den Gesundheitssport und ist nur ein Beispiel für die Rolle von Genpolymorphismen. Die praktische Bedeutung von Genpolymorphismen darf jedoch auch nicht überbewertet werden, da eine komplexe Regulation der Genexpression besteht. So werden bei der strukturellen Anpassung der Skelettmuskulatur, die Genexpression benötigt, unterschiedliche Signale für die Steuerung einer spezifischen Genexpression integriert, zu diesen gehören mechanische, metabolische, hormonelle und neuronale Signale (10, 18). Erst die Integration von verschiedenen Reizen führt dann zu einer strukturellen Anpassung, die

in Zusammenhang steht mit einer spezifischen Genexpression, wie es z.B. für die Stimulation des Gefäßwachstums im Muskel auf einen Trainingsreiz und die VEGF Expression dargestellt werden kann. Die Expression von VEGF kann beim Training sowohl über Hypoxie als auch über mechanischen Stress erhöht werden (2, 8), so dass davon ausgegangen werden kann, dass der mechanische und metabolische Reiz bei der Regulation der VEGF-Expression und daraus resultierend bei der Kapillaranpassung im Muskel zusammenspielen. Dies ist jedoch eine stark vereinfachte Sichtweise der Regulation der Gefäßentwicklung durch körperliche Aktivität, so werden eine Reihe von weiteren Genen bei körperlicher Aktivität exprimiert die angiogenes Potential besitzen (13), wie mittels Gen-Arrays nachgewiesen werden kann. Am Beispiel der Gefäßanpassung im Skelettmuskel lässt sich darüber hinaus demonstrieren, dass die isolierte Betrachtung von Genexpressionsmustern nur bedingt Auskunft über die Regulation der Anpassung auf Trainingsreize gibt. Vielmehr erscheint es notwendig die Veränderung von Proteinen und deren Aktivität, sowie von metabolischen Faktoren zu betrachten, um die Gefäßanpassung zu verstehen. Daher ist es nicht nur für das Verständnis der Gefäßentwicklung nötig Proteinveränderungen hinsichtlich der Menge, der Aktivität und ihrer zellulären sowie subzellulären Lokalisation unter körperlicher Belastung zu untersuchen. Aufgrund der begrenzten Zugänglichkeit sind Untersuchungen insbesondere zur spezifischen zellulären und subzellulären Lokalisation auf experimentelle Modelle und die Untersuchung von zellulären Bestandteilen des Bluts und der Skelettmuskulatur beschränkt.

Die Skelettmuskulatur ist beim Menschen jedoch auch nur sehr bedingt zugänglich. Während im experimentellen Bereich mit Tiermodellen, die gesamte Palette an Techniken der Proteomforschung eingesetzt werden kann, die vom Protein- und Peptidnachweis im Gewebehomogenat bis hin zur Antikörper gestützten Analyse am Schnitt oder zellulären Ausstrichpräparat reicht. In zunehmenden Maß ist es möglich auch den Aktivitätszustand der Proteine zu erfassen, dies auch in Abhängigkeit funktioneller Regulation, wie sie bei der körperlichen Belastung auftritt. Der Einsatz von spezifischen Verfahren zur Zellisolation aus dem Gewebe erlaubt es auch an Homogenaten von isolierten Zellen zu arbeiten. Ein wertvolles Werkzeug könnte hier die Lasermikrodissektion darstellen, die bisher aber noch wenig Verbreitung in der sportmedizinischen Forschung gefunden hat. Die Methode ist jedoch zum Nachweis von zellspezifischen Anpassungen auf Belastung nutzbar, wie etwa beim Nachweis von mechanischem Stress auf die Kapillaren im Skelettmuskel (21). Für die breite Anwendung am Menschen bleiben vor allem Untersuchungen im Blut und hier kann nach Proteinen und Proteinfragmenten geschaut werden, deren Veränderungen eine Aussage über die Bildung und Freisetzung von Faktoren geben können. So werden heute Zytokine, Wachstumsfaktoren, Enzyme und primär zelluläre Protein im Blut nachgewiesen und in Verbindung mit Anpassungsprozessen gebracht. So dient die Detektion von VEGF und Endostatin zum

Nachweis welche angiogenen Faktoren unter mechanischem Stress bzw. Hypoxie freigesetzt werden (24). Andererseits sind es z.B. Hitzeschockproteine, wie das HSP70, die in Korrelation gesetzt werden mit Belastungsumfang und Belastungsintensität (16). Neue Verfahren, wie die Proteinarrays und Bead Arrays zur gleichzeitigen Detektion von bis zu mehreren hundert Molekülen erlauben für die Zukunft Profile von Proteinveränderungen unter körperlicher Belastung zu erstellen.

Bei körperlicher Aktivität entstehen eine Reihe von Stoffwechselmetaboliten, bei denen es sich meist um niedermolekulare Stoffe handelt, die z.B. mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektroskopie und Gaschromatographie nachgewiesen werden können. Auch hier gilt grundsätzlich dasselbe, wie für den Nachweis von DNA, RNA und Proteinen, im experimentellen Bereich, vor allem im Tierversuch lassen sich von allen Geweben Nachweise führen, bei der Anwendung für Untersuchungen am Menschen ist das Blut die Hauptquelle für die nachzuweisenden Metabolite. Aber gerade bei den niedermolekularen Stoffwechselmetaboliten ist eine Anreicherung in Abhängigkeit von der Stoffwechselsituation im Blut erwartbar und damit ein guter Nachweis.

Insgesamt eröffnet eine Kombination von Genomics, Proteomics und Metabolomics neue Möglichkeiten bei der Untersuchung von Pathomechanismen aber auch von Anpassungsprozessen, wie z.B. für den kardiovaskulären Bereich postuliert (19) und für den sportmedizinischen Bereich anzunehmen ist.

Signaltransduktion der Weg zur Anpassung auf körperliche Aktivität

Anpassungsprozesse von Geweben und Organen sind abhängig von zellulären, subzellulären und extrazellulären Veränderungen, die über verschiedene Reize induziert werden und deren Regulation von komplexen konvergierenden und divergierenden Signaltransduktionsprozessen gesteuert werden. So wird die Remodulation der Skelettmuskulatur auf verschiedene Reize über definierte Signaltransduktionswege gesteuert und kann aufgrund von unterschiedlicher Signaltransduktionswege fasertyp-spezifisch geschehen (5). Der Bereich Signaltransduktion ist hinsichtlich der Untersuchbarkeit unter Belastungsbedingungen aus verschiedenen Gründen limitiert. Zum einen sind es häufig sehr schnelle Veränderungen, die die Signaltransduktion bestimmen, so dass es auch am Tiermodell schwierig ist, die entsprechenden Signaltransduktionsprozesse zeitlich aufzulösen. Dies umso mehr, wenn trainings-induzierte Prozesse untersucht werden sollen. Trotz dem erlaubt der Nachweis von aktivierten Signalmolekülen einen Hinweis auf trainings-induzierte Signaltransduktion. So können z.B. phosphorylierte Kinasen nachgewiesen werden, die für die Antwort auf mechanischen oder metabolischen Stress unter Trainingsbelastung typisch sind, wie die trainingsreiz-spezifische und zeitlich differenzielle Aktivierung von Akt/PKB und MAPkinasen in der Skelettmuskulatur auf verschiedene Trainingsreize zeigt (22). In tierexperimentellen Modellen lässt sich die

Bedeutung von verschiedenen Signalwegen und Signalmolekülen für die Signaltransduktion bei körperlicher Aktivität durch Überexpression, Knockout oder Knock-down-Modelle, bei denen Gendefekte für einzelne Signalmoleküle im Gesamtorganismus oder zelltypspezifisch bestehen, darstellen (25). So konnten wir zeigen, dass bei Defekten im Bereich der fokalen Adhäsionskontakte im Skelettmuskel spezifische Signalwege unter Laufbandtraining ausfallen (unveröffentlichte Ergebnisse). Insgesamt sind die Erkenntnisse zu trainingsinduzierten Signalprozessen, im Vergleich zum Gesamtwissen um Signaltransduktionsprozesse noch sehr limitiert und hier tut sich eine große Herausforderung für die experimentelle Sportmedizin auf. Schwieriger wird der Nachweis von Signaltransduktionsprozessen, die durch körperliche Aktivität stimuliert werden, beim Menschen, da der Nachweis von aktivierten Signalmolekülen im Blut sehr schwierig ist und bisher wenige Möglichkeiten bestehen direkte Rückschlüsse auf intrazelluläre Signalprozesse zu ziehen. Hier könnte eine Kombination von Proteomics und Metabolomics zusammen mit hochsensitiven Nachweisverfahren und gestützt auf das Wissen aus tierexperimentellen Untersuchungen helfen Informationen zu belastungsinduzierten Signaltransduktionsprozessen zu gewinnen (20). Ein weiterer jedoch nicht für die breite Anwendung nutzbarer Ansatz ist die Untersuchung von Muskelbiopsiematerial, in Kombination mit sensitiven Verfahren zur zelltypspezifischen Detektion von Signalmolekülen, wie Immunhistochemie und Proteinbiochemie an mikrodissiziertem Zellmaterial (9, 28). Trotz der derzeitigen Limitationen dürfte das Verständnis der komplexen Signaltransduktionsprozesse im Körper der wesentliche Schritt zum Verständnis der Anpassung auf unterschiedliche körperliche Belastungen sein.

Körperliche Aktivität induzierte zell-basierende Regeneration – Stamm- und Vorläuferzellen

In der Sportmedizin ist das Thema zell-basierende Regeneration bzw. Wachstum von Geweben und Organen einer der zentralen Bereiche. Seit langem ist bekannt, dass Skelettmuskelregeneration und -wachstum von Satellitenzellen abhängig ist. Die genauen Aktivierungswege sind jedoch bisher nur teilweise verstanden (3). In den letzten Jahren wurden neben diesen Stamm-/Vorläuferzellen und den hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen eine Reihe von weiteren Stamm- und Vorläuferzellen identifiziert und zumindest für einige die Bedeutung von körperlicher Aktivität für die Mobilisierung dieser Zellen aufgezeigt. Hier sind es vor allem die endothelialen Vorläuferzellen, die auch als EPC bezeichnet werden, die durch körperliche Aktivität mobilisiert werden können (26). Neue Studien belegen für endotheliale Vorläuferzellen (EPC) einen Zusammenhang zwischen Training und der Zahl zirkulierender EPC im Blut (1, 15). Dies dürfte eine wesentliche Bedeutung für die Prävention und Regeneration von kardiovaskulären Erkrankungen haben. Inwieweit auch andere der in den letzten Jahren beschrie-

ben Stamm- und Vorläuferzellen durch körperliche Aktivität zu mobilisieren sind ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch eine Reihe von Chemoattraktionsfaktoren und Wachstumsfaktoren, die in Zusammenhang gebracht werden konnten mit der Mobilisierung von Stammzellen und für die gezeigt werden konnte, dass körperliche Aktivität, die Freisetzung dieser Faktoren steigert (7). Es kann durchaus spekuliert werden, dass neben der bekannten Rolle von körperlicher Aktivität bei der Stammzell- und Vorläuferzell- vermittelten Regeneration, dieser eine wichtige Rolle bei anderen Stammzell- und Vorläuferzell- abhängigen Regenerationsprozessen zukommt und das Faktoren, die trainings- induziert freigesetzt werden dabei eine zentrale Bedeutung zukommt.

Die Extrazellulärmatrix ein aktiver Spieler bei der Anpassung auf körperliche Aktivität

Neben den zellulären Veränderungen bei der Anpassung auf körperliche Aktivität, wird deutlich, dass auch die Extrazellulärmatrix (ECM) über verschiedene Stimuli, die durch körperliche Aktivität induziert werden können remoduliert wird. Die ECM hat jedoch auch eine direkte Rolle für die Regulation der zellulären Anpassung, da die zelluläre Anpassung auch von der extrazellulären Umgebung abhängig ist. Dieses Wechselspiel wird deutlich, wenn man sich die Freisetzung von matrixspaltenden Proteasen, wie den Matrix-Metalloproteasen (MMPs) unter verschiedenen Trainingsstimuli anschaut und darüber hinaus auch noch das verstärkte Auftreten von Matrixspaltprodukten berücksichtigt (24). Darüber hinaus zusätzlich noch berücksichtigt, dass eine Reihe von Wachstumsfaktoren in der ECM gespeichert werden und auf Trainingsreiz aus der ECM freigesetzt werden (17). Ein Beispiel für die potentielle Bedeutung der ECM im Zusammenhang mit trainingsinduzierten funktionellen und strukturellen Gefäßanpassungsprozessen ist die belastungsinduzierte Freisetzung von VEGF, MMPs und dem Kollagen XVIII Spaltprodukt Endostatin bei einem Intervalltraining auf dem Fahrradergometer. Wir konnten hier zeigen, dass sowohl MMP-2 und MMP-9 als auch Endostatin in erhöhten Konzentrationen im Blut nach der Trainingsbelastung nachweisbar waren. Ebenso konnte ein direkter Anstieg der VEGF-Expression im Blut nachgewiesen werden, der eher auf eine Freisetzung aus „VEGF- Speichern“ als einer Neubildung zugeschrieben werden kann. Insbesondere VEGF und Endostatin aber auch die MMPs sind in Verbindung gebracht worden mit der Steuerung der Angiogenese (29), so dass hier ein direkter Hinweis auf eine angiomodulatorische Aktivierung angenommen werden kann. Die Freisetzung von Matrixspaltprodukten könnte jedoch auch einen direkten Effekt auf die lokale Gefäßregulation haben, so konnten wir kürzlich Nachweis, dass Endostatin nicht nur die Stickstoffmonoxidfreisetzung aus Endothelzellen stimuliert, sondern auch arterielle Gefäße relaxieren kann (27), was nahe legt, dass Endostatin bei Belastung aus der ECM freigesetzt wird und zu einer lokalen Gefäßerweiterung

führen kann. Es gibt sicherlich eine Vielzahl von weiteren Beispielen, die in diesem Rahmen nicht berücksichtigt werden können, das Grundprinzip der ECM-vermittelten Steuerung von Gewebeplastizität und funktioneller Regulation von Organen und Geweben wird jedoch an diesem Beispiel deutlich. Dies stellt dar, welche Rolle der Untersuchung von Veränderungen der ECM bei der Betrachtung von Anpassungsprozessen auf körperliche Aktivität zukommt. Dies umso mehr, wenn wir berücksichtigen, dass viele pathophysiologische Veränderungen mit strukturellen Veränderungen der ECM einhergehen. Für das Verständnis präventiver und rehabilitativer Ansätze durch

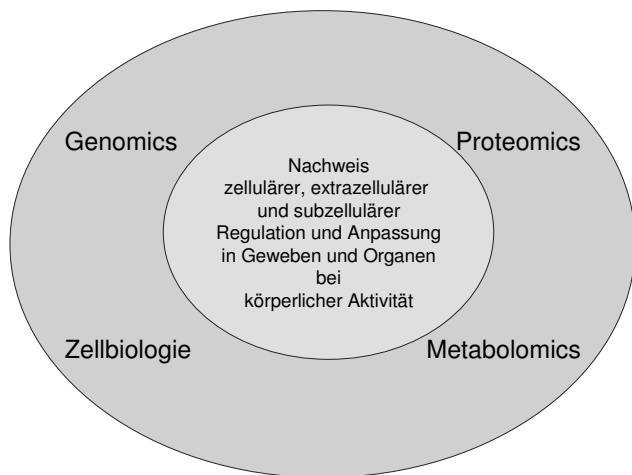


Abbildung 1: Der Nachweis von zellulären, subzellulären und extrazellulären Regulationsprozessen und Anpassungen wird ermöglicht durch die Kombination von Techniken zur strukturellen und funktionellen Analyse von Genen (Genomics) und von Proteinen (Proteomics), dem Nachweis von niedermolekularen Produkten des Stoffwechsel- und Proteinumsatzes (Metabolomics), sowie dem Nachweis von zellbiologischen Parametern (Zellbiologie).

körperliche Aktivität ist die ECM und ihre trainingsinduzierte Modulation von entscheidender Bedeutung.

Zellbiologie und Molekularbiologie in der praktischen sportmedizinischen Anwendung

Neben der mechanistischen Frage nach dem Einfluss von körperlicher Aktivität auf die strukturelle und funktionelle zelluläre und molekulare Anpassung von Geweben und Organen, stellt sich die Frage nach der praktischen Nutzbarkeit von Erkenntnissen und Techniken, die auf molekularen und zellulären Grundlagen basieren, in der Sportmedizin. Eine wesentliche Begrenzung der Übertragbarkeit ist durch die eingeschränkte Zugänglichkeit von Geweben für die molekulare und zelluläre Analyse gegeben. Trotz der begrenzten Zugänglichkeit, die weitgehend beschränkt ist auf Moleküle und deren Metaboliten, die im Blut zu finden sind, gibt es eine Vielzahl von Ansätzen für Genomics, Proteomics und Metabolomics sowie zellbiologische Analysen, die über akute und chronische Anpassungsvorgänge im zellulären, subzellulären und extrazellulären Bereich Informationen geben (Abbildung 1). In Kombination mit mechanistischen tierexperimentellen und zellsystem-basierenden Untersuchungen, dürfte es in der Zukunft möglich sein Faktoren zu identifizieren, die

mit modernen Techniken aus den Bereichen Genomics, Proteomics, Metabolomics und Zellbiologie nachgewiesen werden können und konkrete Rückschlüsse auf funktionelle und strukturelle Anpassungsprozesse auf körperliche Aktivität bei Gesunden aber auch Kranken zu lassen.

Literatur

- Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmerich F, Schuler G, Hambrecht R: Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004) 684-690.
- Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, Makino Y: Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J* 19 (2005) 1009-1111.
- Anderson JE: The satellite cell as a companion in skeletal muscle plasticity: currency, conveyance, clue, connector and colander. *J Exp Biol* 209 (2006) 2276-2292.
- Baldwin KM: Research in the exercise science: Where do we go from here? *J Appl Physiol* 88 (2000) 332-336.
- Bassel-Duby R, Olson EN: Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem* 75 (2006) 19-37.
- Blair S: N. Sports medicine and exercise science in the 21st century. *Sports Med. Bull.* 34 (1999) 8.
- Bloch W, Brixius K: Sport und Stammzellen. *Dtsch Z Sportmed* 57 (2006) 68-72.
- Brown MD, Hudlicka O: Modulation of physiological angiogenesis in skeletal muscle by mechanical forces: involvement of VEGF and metalloproteinases. *Angiogenesis* 6 (2003) 1-14.
- Fischer UM, Antonyan A, Bloch W, Mehlhorn U: Impact of antioxidative treatment on nuclear factor kappa-B regulation during myocardial ischemia-reperfusion. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 5 (2006) 531-535.
- Flüeck M: Molecular mechanisms in muscle adaptation. *Ther Umsch* 60 (2003) 371-381.
- Go VLW, Nguyen LTH, Harris DM, Lee WP: Nutrient-Gene Interaction: Metabolic Genotype-Phenotype Relationship. *J Nutr* 135 (2005) 3015-3020.
- Kimura T, Yokoyama T, Matsumura Y, Yoshiike N, Date C, Muramatsu M, Tanaka H: NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity. *Hypertension* 41 (2003) 355-360.
- Kivela R, Silvennoinen M, Touvrä AM, Lehti TM, Kainulainen H, Vihko V: Effects of experimental type 1 diabetes and exercise training on angiogenic gene expression and capillarization in skeletal muscle. *FASEB J* 20 (2006) 1570-1572.
- Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayton MT, Gleeson M: Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev* 10 (2004) 91-106.
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, Mische E, Böhm M, Nickenig G: Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109 (2004) 220-226.
- Liu Y, W Lormes, C Baur, D Altenburg, M Lehmann, JM Steinacker: Human skeletal muscle HSP70 response to physical training depends on exercise intensity. *Int J Sports Med* 21 (2000) 351 - 355
- Mac Gabhann F, Ji JW, Popel AS: VEGF gradients, receptor activation, and sprout guidance in resting and exercising skeletal muscle. *J Appl Physiol* 102 (2007) 722-734.
- Mairbörl H: Regulation der Genexpression im Muskel bei Belastung. *Dtsch Z Sportmed* 57 (2006) 61-67.
- Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tunon J, Gomez-Guerrero C, Michel JB, Meilhac O, Egido J: Proteomics in atherosclerosis: a future perspective. *Expert Rev Proteomics* 4 (2007) 249-260.
- Mayr M, Madhu B, Xu Q: Proteomics and metabolomics combined in cardiovascular research. *Trends Cardiovasc Med* 17 (2007) 43-4821.
- Milkiewicz M, Haas TL: Effect of mechanical stretch on HIF-1 α and MMP-2 expression in capillaries isolated from overloaded skeletal muscles: laser capture microdissection study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(2005) 1315-1320.

22. Nader GA, Esser KA: Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *J Appl Physiol* 90 (2001) 1936-1942.
23. Rauramaa R, Kuhanen R, Lakka TA, Vaisanen SB, Halonen P, Alen M, Rankinen T, Bouchard C: Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. *Physiol Genomics* 10 (2002) 71-77.
24. Suhr F, Brixius K, de Marees M, Bolck B, Kleinoder H, Achtzehn S, Bloch W, Mester J: Effects of Short-term Vibration and Hypoxia during High-intensity Cycling Exercise on Circulating Levels of Angiogenic Regulators in Humans. *J Appl Physiol* (2007) Apr 19; [Epub ahead of print]
25. Tsika W: Transgenic animal models. *Exerc Sport Sci Rev* 22 (1994) 361-388.
26. Wahl P, Bloch W, Schmidt A. Exercise has a Positive Effect on Endothelial Progenitor Cells, which Could be Necessary for Vascular Adaptation Processes. *Int J Sports Med* 2006 Nov 16; [Epub ahead of print]
27. Wenzel,D., Schmidt,A., Reimann,K., Hescheler,J., Pfitzer,G., Bloch,W., Fleischmann,B.K. Endostatin, the proteolytic fragment of collagen XVIII, induces vasorelaxation. *Circ Res* 98 (2006) 1203-1211.
28. Xie S, Issa R, Sukkar MB, Oltmanns U, Bhavsar PK, Papi A, Caramori G, Adcock I, Chung KF: Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 in human airway smooth muscle cells. *Respir Res* 6 (2005) 148.
29. Ziche M, Donnini S, Morbidelli L: Development of new drugs in angiogenesis. *Curr Drug Targets* 5 (2004) 485-493.

Koresspondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Bloch
Geschäftsführender Leiter
Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
Deutsche Sporthochschule Köln
Carl-Diem-Weg 6
50933 Köln
e-Mail: w.bloch@dshs-koeln.de