

Jessica Achenbach
Dr. med.

Die Hemmung des proinflammatorischen Zytokins Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 inhibiert die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen in ApolipoproteinE defizienten Mäusen

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Dengler

Atherosklerose ist ein chronisch inflammatorischer Prozess, an welchem verschiedene inflammatorische Zellen beteiligt sind. Zu Ihnen gehören typischerweise aktivierte T-Zellen und Makrophagen. Die Poly (ADP-Ribose) polymerase-1 (PARP-1), ein Zellkernenzym, welches mit der DNA-Reparatur in Verbindung gebracht wird, deutet darauf hin, atherosklerotische Läsionen zu vermindern, auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht vollends bekannt ist.

30 männliche ApoE^{-/-} Mäuse, die eine Western Diet erhielten, wurden für die Dauer von 10 Wochen mit dem spezifischen PARP-1-Inhibitor INO-1001 (1mg/kg KG/Tag) intraperitoneal behandelt.

Zur Analyse wurde die Aortenwurzel in OCT-Medium eingebettet. Die thorakale Aorta wurde zur RNA-Isolierung und cDNA-Herstellung zunächst bis zur Verwendung in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die Blutzellzusammensetzung, Cholesterin-Serum-Level und die IgM und IgG-anti-malondialdehyd-LDL-Level im Serum wurden in beiden Gruppen gemessen.

Die Hemmung von PARP-1 reduzierte signifikant die fraktionale ($p=0,001$, -32%) und die maximale ($p=0,01$, -32%) Stenoserate. Die immunhistochemischen Untersuchungen zeigten eine signifikante Verminderung der zellulären Infiltration, z.B. T-Zellen ($p=0,003$) und der Zellaktivierung, wie VCAM-1 ($p=0,002$). Auch die Apoptoserate in atherosklerotischen Läsionen war signifikant reduziert ($p=0,03$). In der semiquantitativen RT-PCR-Analyse konnte eine signifikant verringerte Expression von CD3 ϵ ($p<0,05$), IL12 ($p=0,04$) und MIP3 α (CCL20) ($p=0,02$) gesehen werden. Die Serums-Levels von IgM, aber nicht von IgG MDA-LDL Antikörpern waren signifikant reduziert in den Mäusen, die mit INO-1001 behandelt wurden. In vitro verminderte die PARP-1 Hemmung die T-Lymphozyten Aktivierung nach Stimulation mit oxLDL. Die funktionelle Blockade von PARP-1 mit INO-1001 reduziert die Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen in einem etablierten Maus-Modell. Die zugrunde liegenden Mechanismen basieren wahrscheinlich auf einer Herunterregulierung der Einwanderung inflammatorischer Zellen, ebenso wie der verminderte Grad der Aktivierung und Proliferation. Zusätzlich vermindert die PARP-1-Hemmung den apoptotischen Zelltod in der Läsion und IgM MDA-LDL Antikörper-Level im Serum.