

Sara Yang  
Dr. med.

## **Die Rolle des Adenosinanalogs 3-Deazaadenosin auf die Progression und Stabilität fortgeschrittener atherosklerotischer Läsionen bei Apolipoprotein-E-knockout-Mäusen**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Erwin Blessing

Herzinfarkt und Schlaganfall, zwei führende Todesursachen in den Industrieländern, sowie weitere Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden häufig durch eine Atherosklerose verursacht. Da inflammatorische Mechanismen eine zentrale Rolle bei der Atherogenese sowie Progression als auch bei der Plaqueruptur spielen, wird eine therapeutische Wirkung von Substanzen mit antiinflammatorischen Eigenschaften, wie z. B. 3-Deazaadenosin, erwartet. Zwei vorangegangene Studien konnten zeigen, dass 3-Deazaadenosin, ein Adenosinanalogs, einen antiatherosklerotischen Effekt auf Frühläsionen am Sinus aortae von C57BL/6J-Mäusen und Apolipoprotein-E-knockout-Mäusen hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt einer Langzeittherapie mit 3-Deazaadenosin auf Spätläsionen in der Arteria innominata von Apo-E-knockout-Mäusen untersucht, um eine bessere Korrelation zwischen Klinik und Labor zu erzielen, denn die klinische Diagnose und Intervention erfolgen überwiegend erst bei symptomatischen Patienten, deren Atherosklerose bereits im fortgeschrittenen Stadium ist.

31 Apo-E-knockout-Mäuse (weiblich, 35 Wochen alt) mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen wurden in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe bekam 21 Wochen lang 3-Deazaadenosin; die andere diente als Kontrollgruppe. Die behandelten Mäuse hatten einen deutlich niedrigeren Homocysteinspiegel im Serum. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass 3-Deazaadenosin inhibierend auf den Kalzifikationsprozess und die Expression von  $\alpha$ -Actin wirkt. Die vorliegende Arbeit ist die erste Veröffentlichung, welche über solche Eigenschaften des 3-Deazaadenosins berichtet. Die Expression von ICAM-1 innerhalb einer Plaque, jedoch nicht die zirkulierende Form im Serum, wird ebenfalls durch 3-Deazaadenosin gehemmt.

In Bezug auf die Lipidkonzentration im Serum und das Körpergewicht unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Ebenfalls konnte kein Unterschied im Rahmen der morphometrischen sowie morphologischen Untersuchung festgestellt

werden. 3-Deazaadenosin hat keinen Einfluss auf die Plauegröße, die Plaueadie, den Grad der Stenose, die Größe und den Grad der Nekrose, die Dicke der fibrösen Kappe oder die Häufigkeit einer Einblutung bzw. eines Xanthoms in der Plaue. Weiters gibt es keine bedeutsame Veränderung der Konzentration bzw. Expression von Interleukin-10, Interleukin-1 $\beta$  und VCAM-1.

Zusammenfassend zeigt eine Langzeittherapie mit 3-Deazaadenosin keinen signifikanten Effekt auf die Progression und Stabilität fortgeschrittener atherosklerotischer Läsionen bei Apo-E-knockout-Mäusen. Seine Rolle beschränkt sich deswegen, wenn überhaupt, auf das Frühstadium der Atherosklerose.